

Aus der Abteilung für Pathophysiologie
(Vorstand: Prof. Dr. Holm)
der I. Medizinischen Klinik Mannheim der Universität Heidelberg

**WIRKUNGEN VON VALTRATUM-ISOVALTRATUM,
DIDROVALTRATUM UND EXTRACTUM VALERIANAE
AUF KORTIKALE UND SUBKORTIKALE HIRNGEBIETE
— EINE VERGLEICHENDE ELEKTROPHYSIOLOGISCHE
UNTERSUCHUNG AN WACHEN KATZEN —**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Frauke Mayer, geb. Radziejewski-Buchwald

Tierärztin aus Bad Polzin

Berlin 1984

Journal-Nr. 1200



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548817_0021

Aus der Abteilung für Pathophysiologie (Vorstand: Prof. Dr. Holm)
der I. Medizinischen Klinik Mannheim der Universität Heidelberg

WIRKUNGEN VON VALTRATUM-ISOVALTRATUM, DIDROVALTRATUM
UND EXTRACTUM VALERIANAE AUF KORTIKALE UND SUBKORTIKALE
HIRNGEBIETE

- EINE VERGLEICHENDE ELEKTROPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG
AN WACHEN KATZEN -

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Frauke Mayer, geb. Radziejewski-Buchwald
Tierärztin aus Bad Polzin
Berlin 1984

Journal-Nr. 1200

Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Fachbereichssprecher:

Prof. Dr. F. Hörchner

Referent:

Prof. Dr. H.-H. Frey

Korreferent:

Prof. Dr. E. Holm

Tag der Promotion:

13. November 1984

I N H A L T S Ü B E R S I C H T

	Seite
1. <u>EINLEITUNG</u>	1
1.1 Historische Hinweise	1
1.2 Pflanzenbeschreibung	2
1.3 Zur Chemie der Baldrianstoffe	3
1.4 Die Begriffe Sedation und Tranquillisierung	9
1.5 Daten der Literatur über tierexperimentelle, psychometrische und klinische Wirkungen der Baldrianstoffe	10
1.6 Heutiger Kenntnisstand und Ziel der eigenen Experimente	15
2. <u>METHODIK</u>	16
2.1 Tiergruppen und Applikationen	16
2.2 Elektroden-Implantation	17
2.3 Blutdruckmessung	21
2.4 Registrierung und Intervallanalyse des EEG, Elektromyogramm (EMG)	21
2.5 Weckreizung	23
2.6 Antwortpotentiale auf zentrale elektrische Reize	23
2.7 Antwortpotentiale auf akustische Reize	24
2.8 Erregbarkeitszyklen	26
3. <u>ERGEBNISSE</u>	27
3.1 EEG und EMG	27
3.2 Weckreaktionen	28
3.3 Zentral ausgelöste Antwortpotentiale	34
3.4 Akustisch ausgelöste Antwortpotentiale	42
3.5 Erregbarkeitszyklen	50
4. <u>DISKUSSION</u>	52
4.1 Sedation durch Substanzen aus Radix Valerianae? Retikuläres Aktivierungssystem, Muskeltonus und Motilität	52
4.2 Limbische und neokortikale Angriffsorte von Valtratum-Isovaltratum, Didrovaltratum und Extractum Valerianae. Topisierung der Effekte anhand von Reaktionspotentialen	54

4.3 Vergleichend-pharmakologische Einordnung der Effekte von Substanzen von Radix Valerianae	56
4.3.1 Veränderungen der hippokampalen Antwort auf Mandelkernreizung durch Tranquilizer und Thymoleptika	58
4.3.2 Veränderungen sensorisch ausgelöster kortikaler Primärantworten durch Tranquilizer und Neuroleptika	60
4.4 Klinische Aspekte experimentell gesicherter Wirkungen einzelner Valeriana-Inhaltsstoffe und von Extractum Valerianae	61
5. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	65
6. <u>SUMMARY</u>	68
7. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	72-84

1. EINLEITUNG

Unter den neurotrophen Medikamenten pflanzlicher Herkunft finden sich vielbenutzte Pharmaka, deren Wirkungsprofil elektrophysiologisch kaum untersucht ist. Dazu zählen unter anderem der Baldrian-Extrakt und einige seiner Inhaltsstoffe.

1974 berichteten Holm et al. über Einflüsse von Terpenen auf das EEG sowie auf evozierte Potentiale des Gehirns der Katze (55). Mit den dort angewandten Methoden wurden bei den vorliegenden Experimenten Effekte weiterer Valeriana-Inhaltsstoffe verfolgt. Die Ergebnisse orientieren über zerebrale Angriffsorte und Wirkungsqualitäten; sie können, soweit ersichtlich, zur Bestätigung und Überprüfung differentialtherapeutischer Indikationen beitragen.

1.1 Historische Hinweise

Verordnungen von Radix Valerianae, Zubereitungen aus der Wurzel des Baldrians (*Valeriana officinalis*) waren bereits im Altertum bei Griechen und Römern bekannt. Zum Beispiel erwähnen Dioskurides und Plinius der Ältere diese Arznei, doch nicht so sehr als Nervinum, sondern als harntreibendes Mittel.

Diese Heilpflanze, deren alter Name bis ins 15. Jahrhundert "Phu" war, diente auch unter der Bezeichnung "Katzenkraut" oder "Augenwurz" bis weit über das Mittelalter hinaus gegen Gicht, Pest, Rotlauf der Schweine und als Abwehrmittel gegen Zauberei. So wurde sie z. B. im Mittelalter zum Aromatisieren von Zimmern, Kleidern und Wäsche sowie zum "Ausräuchern des Teufels" und der von ihm "Besessenen" verwendet. Auch im Stall schützte Baldrian nach altem Volksglauben das Vieh vor Hexen.

Die heutige Verwendung des Baldrians als Beruhigungsmittel kam erst verhältnismäßig spät, nämlich im 18. Jahrhundert auf. Die Frage, welche Anteile der Droge effektiv sind, und welche Wirkungsmechanismen eine Rolle spielen, ist trotz einer intensiven pharmakologischen Forschungsarbeit nicht endgültig geklärt. Hinzu kommt, daß bislang nur sehr wenige elektrophysiologische Daten erhoben wurden. Einige Autoren unterstellten eine "Sedation" und erklärten diese durch einen Synergismus mehrerer Einzelstoffe, die per se nur wenig wirksam seien (Abschnitt 1.5).

1.2 Pflanzenbeschreibung

Die Baldrianpflanze ist ein in Europa und Asien in rund 250 Arten vorkommendes Gewächs (Abb. 1), welches - staudenartig mit gefiederten Blättern und rötlich-weißen Blütchen - im wesentlichen auf feuchten Wiesen, Ufergebüschern und lichten Wäldern angetroffen, teilweise auch angebaut wird.

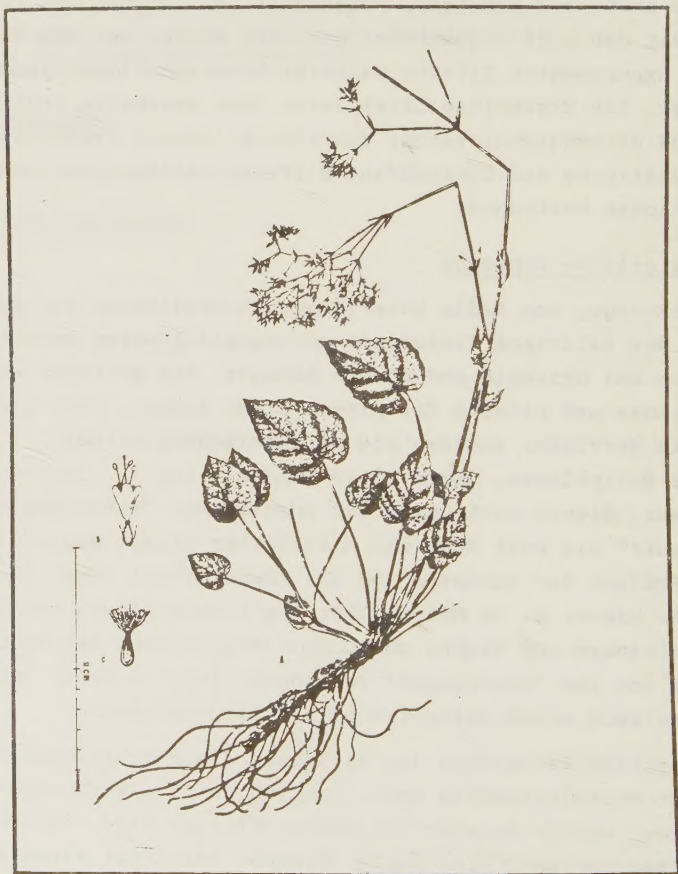


Abbildung 1: *Valeriana Wallichii* D. C. aus West-Pakistan

Die sog. "Baldrianwurzel" enthält außer der Wurzel selbst noch Wurzelstöcke und Ausläufer. Der konische bis walzenförmige Wurzelstock ist oben mit dicken, hohlen, längsgestreiften Stengelresten oder Knospen besetzt, von der Farbe dunkel-grau-braun bis bräunlich-gelb und außen etwas geringelt. Er ist häufig halbiert, ca. 5 cm lang und 2-3 cm dick.

Besetzt ist er mit bis zu 10 cm langen, etwa 5 mm breiten, stielrunden, längsfaltigen Ausläufern von rötlich bis grau-brauner Farbe, die an den Knoten mit Niederblättern oder Wurzeln besetzt und mit deutlich kleineren Wurzelstöckchen verbunden sind.

Der Wurzelstock trägt seitlich und unten zahlreiche, 15-20 cm lange und 2-3 mm dicke, brüchige Wurzeln von fast gleicher Farbe. Der Bruch ist kurz und hornartig.

Die Schnittdroge besteht aus leicht zerbrechlichen, kurzen, grau-braunen bis bräunlich-gelben, längsrunzeligen Wurzelstöcken sowie unregelmäßigen, weißlich-graubraunen Fragmenten des Wurzelstocks, die teilweise noch gekammert sind (19).

1.3 Zur Chemie der Baldrianstoffe

In den 60er Jahren und Anfang der 70er Jahre sind vor allem von Thies et al. mit den modernsten Analysemethoden Untersuchungen über die Inhaltsstoffe der Baldrianwurzel durchgeführt worden, wobei insbesondere mit Hilfe der Kernresonanz- (NMR) und Infrarotspektroskopie (IR) die komplizierten Strukturen der in der Pflanze vorkommenden Substanzen aufgeklärt und zum Teil durch Synthese sichergestellt werden konnten (60,110,111,112,113).

Eine inzwischen vielbeachtete Substanzklasse der Baldrianinhaltsstoffe sind die nach Thies bekannten Valepotriate. Sie gehören zu den Terpenoiden und leiten sich theoretisch vom 4,7-Dimethylcyclopentapyran ab, dessen Formel lautet:

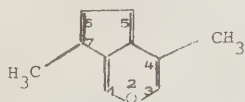


Abb. 2a

4,7-Dimethylcyclopentapyran

Die Valepotriate bilden entsprechend ihrer Farbänderung in Salzsäure zwei Gruppen:

- a) die konjugierten Diene, welche eine Blaufärbung ergeben;

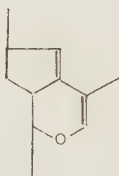


Abb. 2b: Grundkörper des konjugierten Diens

- b) die nichtkonjugierten Diene oder Monoene.

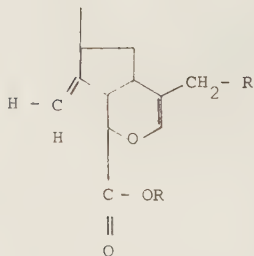


Abb. 2c: Grundkörper des nichtkonjugierten Diens

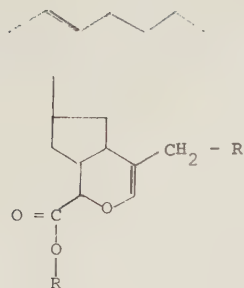


Abb. 2d: Grundkörper der Monoene

Zur ersten Gruppe gehört das Valtratum-Isovaltratum (V-IV), zur zweiten das Didrovaltratum (DV).

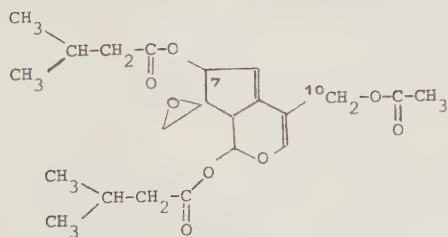
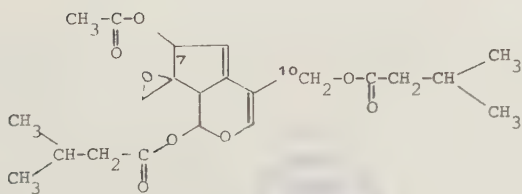


Abb. 2e

Valtratum



Isovaltratum

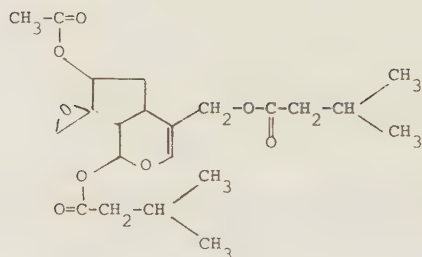


Abb. 2f: Didrovaltratum

Die Valepotriate sind Triester mit den Säuren Isovaleriansäure, Essigsäure, Isocapron- und β -Acetoxyvaleriansäure. Die relativen und absoluten Konfigurationen dieser Ester niederer Fettsäuren mit ihren heterozyklischen Alkoholen sind ebenfalls durch Thies et al. geklärt worden (60,112). Valtratum und Didrovaltratum unterscheiden sich durch Hydrierung am Zyklopentanring.

Aus den Formeln ist ersichtlich, daß die Valepotriate eine Epoxydgruppierung enthalten:

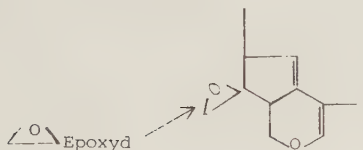


Abb. 2g: Epoxyd

Diese findet sich in Naturstoffen nicht allzu häufig, kann aber, wenn sie nicht stabil ist, zu Alkylierungen von DNS, RNS sowie Proteinen und damit zu schweren Schädigungen der Zellen führen; für die Valepotriate gilt die genannte Wirkung zwar als erwiesen (16), tritt aber nur bei lokaler Applikation ein und ist insofern klinisch irrelevant.

Wegen der im Molekül der Valepotriate vorhandenen asymmetrischen Kohlenstoffatome sind verschiedene stereoisomere Verbindungen denkbar. Naturstoffe werden aber in der Regel im Organismus streng stereospezifisch synthetisiert, so daß uns diese Unterscheidung hier nicht weiter beschäftigen soll.

Eine weitere Frage ist die nach der Stellungsisomerie. Hier konnte Thies (111) tatsächlich verschiedene Produkte mit verschiedenen Valeriana-Arten durch säurekatalysierten Abbau mit Trichloressigsäure in Chloroform gewinnen, die durch einen Austausch der Acetoxy-Gruppe am C-10 gegen die Isovaleroxy-Gruppierung am C-7 zustande kommen. Solche Veränderungen im Molekül sind allerdings mit spektroskopischen Methoden kaum feststellbar.

Daher wird in der weiteren Abhandlung zwischen Valtratum und Isovaltratum nicht unterschieden.

Die Spezialität Valmane[®] - interne Firmenbezeichnung TK Val - besteht aus einer Kombination der drei Valepotriate V-IV, DV und Acevaltratum mit den Anteilen 15, 80 und 5 %. Für dieses Präparat liegen präzise tierexperimentelle und psychometrische Daten vor (15,17,28,29,75,88,109,118) sowie gröber informierende klinische Arbeiten (66,106,127), wobei aber die Frage nach den Eigeneffekten der drei Substanzen noch nicht geklärt ist.

Therapeutisch wird bekanntlich auch Extractum Valerianae eingesetzt. Dieser enthält außer Valepotriaten vor allem ätherische Öle. Die qualitative Zusammensetzung des ätherischen Baldrianöls wurde vor allem von Stoll und Sebek (1967) und Krepinski et al. (1959) veröffentlicht. Es wird von folgenden Stoffklassen berichtet:

1. Kohlenwasserstoffe der Monoterpenreihe:
Pinene, Camphen, Limonen und p-Cymol u. a.;
2. Kohlenwasserstoffe der Sesquiterpene:
Bisabole, Curcumen, Valen u.a.;
3. Terpenalkohole:
Borneol, Myrtenol, Valeol u.a.;
4. Terpenester:
Bornylformiat, Bornylacetat, Bornylisovalerianat u.a.;
5. Terpenketone:
Valeranon u.a.;
6. andere Gruppen wie diverse Säuren, Lactone und Phenole.

Quantitativ variiert die Zusammensetzung des Extraktes in Abhängigkeit von der Herkunft und Lagerung der Drogen sowie von der Erntezeit. Mit der letzten Frage haben sich besonders Wagner et al. (123) und in jüngster Zeit Braun et al. befaßt (16). Wagner et al. haben überdies gefunden, daß die qualitative Zusammensetzung der Ölinhaltsstoffe während der gesamten Wachstumsperiode nahezu gleich bleibt, während die Mengenverhältnisse der verschiedenen Substanzen zueinander sich erheblich unterscheiden können (123). Braun hat ähnliche Beobachtungen mitgeteilt (16).

Erst recht variieren in anderen Zubereitungsarten der Valeriana-Drogen - z. B. in Infusen, Tinkturen und Fraktionen - die Mengen der Valepotriate (11, 30, 39, 41) und ätherischen Öle (123). An dieser Tatsache scheitert eine übergreifende pharmakologische Aussage.

1.4 Die Begriffe Sedation und Tranquillisierung

Der Ausdruck "Sedation" ist in der Medizin schon seit Jahrzehnten gebräuchlich. Zu den Substanzen mit sedierender Wirkung werden auch die Valeriana-Inhaltsstoffe gerechnet, wenngleich in jüngster Zeit unter anderem Braun et al. die Valepotriate zwischen den herkömmlichen Sedativa und den modernen Tranquillantien einordnen (16).

Sedativa wirken bei geringer Dosierung "beruhigend" und können in höheren Dosen als Schlafmittel angewandt werden. Erst in neuerer Zeit ist es gelungen, Substanzen zu entwickeln, die eine abnehmende Intensität affektiver Reaktionen und des Antriebs bewirken, ohne eine Müdigkeit zu erzeugen. Diese sog. Tranquillizer haben einen weiten Anwendungsbereich gefunden, z. B. in der inneren Medizin und der Psychiatrie.

Es ist außerordentlich wichtig, die häufig synonym gebrauchten Begriffe Sedation und Tranquillisierung scharf zu trennen. Oftmals versteht man unter beiden Begriffen die "Dämpfung des zentralen Nervensystems". Eine solche Begriffsbestimmung ist aber nicht haltbar, weil sie nichts Konkretes aussagt. Nach inzwischen gesicherten oder weitgehend akzeptierten neurophysiologischen Feststellungen bedeutet Sedation eine Minderung der Vigilanz, also Müdigkeit, wobei ein herabgesetztes Erregungsniveau des retikulären Aktivierungssystems der Mechanismus ist (12,49,81). Dagegen steht der Begriff der Transquillisierung für eine abnehmende Intensität affektiver Reaktionen und des Antriebs ohne Müdigkeit. Neurophysiologisch bewirken die Tranquillantien eine Hemmung efferenter Projektionen des Mandelkerns sowie eine Minderung des Muskeltonus und des sympathischen Tonus. Einflüsse auf den Cortex und den Hippocampus sind ebenfalls festgestellt worden (49,53,95).

Da die Vigilanz sensorische, mentale und motorische Leistungen beeinflusst, ist versucht worden, durch pharmakologische Experi-

mente und psychometrische Messungen Medikamente als sedierend oder nicht sedierend zu charakterisieren. Die dabei gewonnenen Ergebnisse lassen aber keinen Schluß auf eine "sedative" oder "tranquillisierende" Eigenschaft der geprüften Substanzen zu. Tranquillantien vermindern zwar bei Versuchstieren die Spontanaktivität, so daß die Tiere sediert erscheinen; es gelingt jedoch nicht, durch eine hohe Dosierung dieser Substanzen eine Narkose einzuleiten. Tranquillantien gelten auch als Anxiolytika. Eine Quantifizierung des Angstzustandes ist jedoch im Tierexperiment kaum möglich. Man kann bei solchen Experimenten Flucht- und Vermeidungsreaktionen auswerten bzw. auf die sie begleitenden vegetativen Komponenten wie Tachykardie, Defäkation und Piloerektion usw. achten. Ein durch eine besondere Versuchsanordnung induziertes ängstliches oder aggressives Verhalten kann mit Tranquillizern verhindert werden.

1.5 Daten der Literatur über tierexperimentelle, psychometrische und klinische Wirkungen der Baldrianstoffe

In pharmakologischen tierexperimentellen Versuchsanordnungen wurde die vermutete sedative Wirkung von Valeriana-Präparaten (31,69,88,109,125,128) und TK Val (24,88) bisher meistens dadurch getestet, daß den Versuchstieren z. B. Weckamine verabreicht und die antagonisierende Wirkung der zu testenden und in relativ hohen Dosen verabreichten Substanz gemessen wurde. Man stellte bei solchen Experimenten eine Abnahme von Erregungszuständen und der motorischen Aktivität fest (69,88,109,125,128). Der letztere Effekt resultierte auch bei Versuchen ohne Weckamine (121). Es wurde überwiegend beobachtet, daß die Valepotriate, besonders Didrovaltratum, stärker "sedieren", als die ätherischen Öle in den Baldrianzubereitungen (33,121).

In dem Präparat TK Val sind drei Valepotriate in Drageeform in den Handel gebracht worden. Von diesem Präparat ist bekannt, daß es bei Mäusen die Laufradaktivität reduziert. Die betreffenden Untersuchungen sind von v. Eickstädt und Rahmann publiziert worden (29). Die Autoren verabreichten die Valepotriate in Olivenöl, so daß man an die Möglichkeit einer Eigenwirkung des Trägers denken muß. Bei der Anwendung eines solchen Trägers können pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter stark verändert werden. Vielleicht kann eine erhöhte Erregbarkeit

hippokampaler Strukturen die erwähnten Effekte erklären (65,82, 108,116,126).

Eine andere Versuchsanordnung war die Messung modifizierter Schlafzeiten nach Applikation von Hypnotika wie Hexobarbital oder auch von Alkohol. Verlängerte Schlafzeiten wurden im Sinne eines Synergismus interpretiert. Bei der Testung von TK Val und Valtratum wurde in dieser Hinsicht allerdings eine Diskrepanz der Wirkungen festgestellt (28). Bei Experimenten von Fink hatte die Applikation von Valtratum wie auch von Didrovaltratum eine Verkürzung der Hexobarbitalnarkose zur Folge. Dieselbe Autorin wertete das EEG des isoliert perfundierten Rattenhirns vor und nach Zufuhr von Valtratum visuell und apparativ aus. Sie beobachtete - je nach der Konzentration des Pharmakons im Perfusionsmedium - eine EEG-Synchronisation bzw. paroxysmal auftretende Gruppen von Theta-Wellen und andererseits auch Krampfspitzen; Power-Spektren zeigten dosisunabhängig eine Abnahme der Beta-Wellen sowie eine Zunahme der Theta- und Delta-tätigkeit (33).

Als weitere tierexperimentelle Befunde seien anhangsweise noch die spasmolytischen Eigenschaften der drei Valepotriate sowie der Terpene (120) und pharmakokinetische Daten erwähnt. Die letzteren beziehen sich auf Didrovaltratum. Die Substanz wird bei Mäusen nur in geringem Maße unverändert resorbiert. Der Metabolismus beginnt bereits in der Schleimhaut des Magen-Darmkanals und setzt sich anschließend so schnell fort, daß 1 1/2 Stunden nach der oralen Verabreichung nur 12 % reines Didrovaltratum im Plasma und in den Organen wiedergefunden werden. Dabei ist die Überschreitung der Blut-Hirn-Schranke und der Nachweis von 0,15 % der applizierten Dosis im Hirngewebe nach 3 1/2 Stunden von besonderem Interesse (122).

Psychometrische Untersuchungen in der Humanmedizin haben Ergebnisse gebracht, die eine sedative Komponente von Valeriana-Substanzen unwahrscheinlich machen (75,107).

Dies gilt zunächst für Versuchsserien mit dem Unterstiftzeichengerät. Das von Mayer und Springer eingeführte Gerät dient zur Prüfung der beidhändigen feinmotorischen Koordination, des Antriebsverhaltens und der willentlichen Steuerung. Die Arbeits-

einheit besteht aus einer Metallplatte, in die eine nachzuzeichnende Figur eingelassen ist. Über der Metallplatte findet sich in einer Halterung ein Metallstift. Die Aufgabe der Versuchsperson besteht nun darin, durch vertikale und horizontale Bewegung der Platte unter dem Stift die vorgegebene Figur möglichst rasch nachzufahren. Sofern die Versuchsperson mit dem Stift über die Figur hinwegfährt, wird ein elektrischer Kontakt geschlossen. Die Ergebnisse werden von zwei Zählereinheiten festgehalten: zum einen ermittelt man die Zahl der Überzeichnungsfehler und zum anderen die Überschreitung der Nachzeichnungsdauer. Um Lerneffekte zu vermeiden, wird die Vorlage bei jeder Versuchswiederholung um jeweils 90 Grad gedreht. Mayer und Springer haben ihren Probanden in verschiedenen Kombinationen und Dosierungen Alkohol jeweils in Verbindung mit TK Val und Valtratum appliziert; dabei wurden Beeinträchtigungen des "Unterstiftzeichnens" durch die Baldrianstoffe nicht festgestellt (75).

Von denselben Autoren wurden akustische und optische Einfachreaktionen bei gleicher Alkoholapplikation und Valepotriat-Medikation mit Hilfe des Wiener Reaktionsgerätes und des Wiener Determinationstests ausgewertet. Bei der Messung einfacher Reaktionszeiten werden optische und akustische Signale erzeugt. Dies erfolgt durch Vorgabe eines roten Lichtes und eines Tones von 2,5 KHz. Der Wiener Determinationstest ist ebenfalls eine apparative Methode. Hier haben die Versuchspersonen die Aufgabe, eine rasch ablaufende Serie von Farbreizen durch Druck auf farbgleiche Knöpfe zu beantworten. Die verschiedenen Farben erscheinen mit vorgegebener Geschwindigkeit. Sie werden in randomisierter Folge angeboten und erscheinen an verschiedenen, stets zufällig wechselnden Stellen (92). Die Ergebnisse erlauben Rückschlüsse auf relativ komplexe, aber nur wenig intelligenzabhängige Gehirnfunktionen; außerdem prüft der Test die Dauerbelastbarkeit. Mayer und Springer werteten die Anzahl der richtigen und der falschen Reaktionen pro Zeit aus (75). Die Ergebnisse zeigten, daß bei der Messung einfacher Reaktionszeiten wie auch im Wiener Determinationstest TK Val und Valtratum in Verbindung mit und ohne Alkohol dosisabhängig zu einer Steigerung der Leistungsfähigkeit führten (75). Auf die Höhe und den Ver-

lauf der Blutalkoholkurven hatte Valtratum keinen Einfluß.

Obgleich Interaktionen zwischen verschiedenen Substanzen häufig untersucht werden, ist es vorzuziehen, Experimente durchzuführen, die sich nur auf die zu testenden Stoffe beziehen und nicht die stimulierende oder hemmende Wirkung von gleichzeitig oder vorher gegebenen Stoffen messen. Zubereitungen aus Radix Valerianae, z. B. als Tee, Tinktur oder aber die extrahierten Wirkstoffe in Form von Dragees gelten seit langer Zeit als sedierend (31,40,69). Eine Arbeit aus jüngerer Zeit hat tatsächlich gezeigt, daß große Mengen ätherischer Öle die Erregbarkeit des retikulären Aktivierungssystems vermindern können (55). Andererseits ergab sich, daß eine in der Praxis übliche Dosierung einer Baldrianzubereitung in Drageeform (Baldrian-Dispert) die Flimmerlichtverschmelzungsfrequenz steigert (15). Letztere gilt als Gradmesser des Vigilanzniveaus (61). Die Versuchspersonen werden bei der Flimmerlichtphotometrie gefragt, bei welcher kritischen Frequenz ein angebotenes Flimmerlicht den Eindruck eines kontinuierlichen Lichtes vermittelt. Aus dem Ergebnis der Prüfung von Baldrian-Dispert wurde geschlossen, daß verhältnismäßig niedrig dosierte Extrakte aus Baldrianwurzeln zu einer milden "Stimulation" führen können (15).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß ein Teil der tierexperimentellen Daten und erst recht die psychometrischen Befunde mit der Annahme einer Sedation durch Baldrianinhaltsstoffe nicht zu vereinbaren sind. Zu einer Ablehnung sedativer Merkmale kommen auch Broeren (17) sowie Mayer und Springer (75).

Andererseits scheint eine Tranquillisierung durch diese Substanzen gut belegt zu sein. Man weiß allerdings noch nicht, welche Substanzen Träger dieser Wirkung sind. Tierexperimentell wurde nachgewiesen, daß die Fraktion Vpt₂ aus Radix Valerianae provoziertes Angriffsverhalten hemmt (88). Des weiteren fanden v. Eickstädt und Rahmann, daß Katzen nach einer oralen Applikation von 10 mg TK Val/kg weniger aggressiv und beim Beutefang gehemmt waren. Ebenso fielen Angstreaktionen, wie sie sich bei Katzen ausprägen, ausgesprochen "gedämpft" aus (29). Solche für Tranquillizer typischen Effekte konnten in klinischen Studien mit TK Val gut bestätigt werden (66,106,127,128).

Nach der Flimmerlichtverschmelzungsfrequenz beurteilte sensorische Funktionen verbesserten sich durch Applikation von Baldrian-Dispert (15) und ebenso von TK Val (17). Nach Applikation der Fraktion Vpt₂ nahm der Muskeltonus deutlich ab (88), wobei diese Zubereitung auch zu einer Störung geordneter Bewegungsabläufe führte (88). Demgegenüber ist dabei auch beobachtet worden, daß TK Val die muskuläre Koordination erleichtert (29).

Bei Versuchen zur Quantifizierung intellektueller Fähigkeiten unter TK Val (75,107) bediente man sich zweier Rechentests mit Berücksichtigung der Dauerbelastbarkeit. Hier waren im Vergleich zu Placebo-Serien einheitliche Übungsfortschritte (17) sowie ein "Zuwachs der Mengen- und Sorgfaltsleistung" (75) festzustellen. Dies bedeutet, daß die Konzentration der Versuchspersonen unter TK Val bzw. Valtratum deutlich verbessert war. Die genannten Befunde widersprechen ebenfalls der Hypothese, daß sich die Valeriana-Inhaltsstoffe sedierend auswirken. Ergebnisse des Wiener Determinationstests, die von mehreren Autorengruppen erhoben wurden, weisen in die gleiche Richtung. Stephan setzte außer diesem Test auch den d2-Test ein; seine im Doppelblindversuch erhaltenen Resultate sprachen nicht nur gegen eine Einschränkung der Verkehrstüchtigkeit, sondern belegten sogar eine Zunahme des psychometrischen Leistungsniveaus. (107)

Klinische Studien mit Valeriana-Inhaltsstoffen führten dazu, daß diese Substanzen als "mild sedierend", konzentrationssteigernd (24), spannungslösend und schlafinduzierend beurteilt wurden (31). Baldrianpräparate sind dementsprechend verbreitet (1). Ob sie sich auch gegen Krankheiten wie Hypertonie und Arteriosklerose einsetzen lassen (87), sei dahingestellt.

1.6 Heutiger Kenntnisstand und Ziel der eigenen Experimente

Insgesamt haben die bisherigen Studien mit Inhaltsstoffen aus Radix Valerianae nur wenige spezifische Wirkungen einzelner Substanzen überzeugend gekennzeichnet. So wird für entsprechende Zubereitungen eine Effizienz des ätherischen Öls von manchen Autoren bejaht (41,123,128) und von anderen angezweifelt (30). Eine pharmakologische Aktivität der Valepotriate ist erwiesen; andererseits zeigten mehrere experimentelle Situationen Unterschiede zwischen V-IV, DV und Acevaltratum (28, 29).

Die vorliegende Arbeit soll weitere Erkenntnisse über die Monosubstanzen V-IV sowie DV und über den Extrakt (EV) liefern, indem sie Einflüsse auf spontane und evozierte elektrische Aktivitäten des Gehirns beschreibt.

2. METHODIK

Die Daten stammen von 79 frei beweglichen Katzen mit chronisch implantierten Elektroden. Der Wirkungsanalyse von V-IV, DV und EV dienten visuelle und intervallhistographische Auswertungen des EEG kortikaler und subkortikaler Gebiete, das Elektromyogramm (EMG), kortikale EEG-Weckreaktionen und besonders die Amplitudenänderungen elektronisch summierter Antwortpotentiale auf zentrale und periphere Reize. Hinzu kamen bei den Untersuchungen von DV akustisch ausgelöste Erregbarkeitszyklen des spezifischen Thalamus.

2.1 Tiergruppen und Applikationen

Die Versuche erstreckten sich auf männliche und weibliche Katzen mit einem Körpergewicht zwischen 2,5 und 3,3 kg. V-IV, DV und EV wurden oral verabreicht. Tab. 1 orientiert über die jeweiligen Dosierungen und den jeweiligen Stichprobenumfang.

30 Katzen erhielten eine kühl und trocken gelagerte, 20%ige Verreibung von V-IV auf Avicel mit folgender Zusammensetzung: 4,93 g V-IV; 17,41 g Avicel PH 101; 2,31 g Aerosil R 972. Die Verreibung wurde in Hartgelatine kapseln appliziert. Für V-IV wurden die Dosen 5 und 20 mg/kg verwendet. Für DV wählten wir nur eine Dosis, nämlich 30 mg pro Katze, d.h. ca. 10,5 mg/kg (57). Indem wir unterstellten, daß der verfügbare Baldrianextrakt (*Valeriana officinalis*), der aus DAB-Tinktur gefriergetrocknet war, bezüglich der Valepotriate in etwa dem 20. Teil der Verreibung entsprach, gaben wir von diesem Extrakt - ebenfalls in Hartgelatine kapseln - einer Tiergruppe 100 mg/kg; für eine weitere wurde die Dosis 250 mg/kg gewählt. Alle Befunde stammen von nicht-korrelierten Stichproben. Als obere, sicher wirksame und dabei völlig unbedenkliche klinische Tagesdosis von TK Val haben mehrere Autoren 300 mg, also ca. 4 mg/kg angegeben (37,49). Somit war für die vorliegende Untersuchung die bewährte Regel maßgeblich, daß man tierexperimentell - neben einer klinisch irrelevanten Zufuhr - die Tagesdosis des Menschen als Einmaldosis verabreichen soll (jeweils Substanz/kg).

Die elektrophysiologischen Registrierungen begannen 90 Minuten nach den Applikationen; sie dauerten 60 bis 120 Minuten.

Applizierte Substanzen	Dosis (mg/kg)	Anzahl der Katzen
Valtratum-Isovaltratum (V-IV)	5	19
	20	11
Didrovaltratum (DV)	ca. 10,5	20
Extractum Valerianae (EV)	100	18
	250	11
Insgesamt		79

Tabelle 1: Tiergruppen und Applikationen

2.2 Elektroden-Implantation

Die Implantation kortikaler und subkortikaler Elektroden wurde in Pentobarbitalnarkose (40-50 mg/kg i.p.) vorgenommen. Um spontane und evozierte Potentiale ableiten zu können, setzten wir links über der akustischen Rinde (mittlerer Gyrus ectosylvius) drei Schraubelektroden in die Kalotte. Diese waren aus V2A-Stahl gefertigt. Die Referenzelektrode für monopolare Ableitungen wurde 5 mm von Kranznaht und Pfeilnaht entfernt eingesetzt. Eine weitere - fünfte - Schraube diente als Erde. Sodann wurden subkortikale, überwiegend bipolare Elektroden auf der rechten Seite eingesenkt. Dies geschah durch Trepanationen von jeweils 1 mm Durchmesser. Die Einsenkung der Elektroden erfolgte mit Hilfe eines stereotaktischen Gerätes. Hierbei han-

delte es sich um ein Modell nach von Baumgarten, welches von Vieth modifiziert worden war (Abbildung 3a). Die subkortikalen Elektroden selbst waren aus gezogenem V2A-Stahl gefertigt. Ihre Stärke betrug 0,4 mm. Sie waren elektrolytisch angespitzt und wir achteten darauf, daß sie bis 0,5 mm oberhalb der Spitze lackisoliert waren. Ihr Paarabstand betrug 1,5 mm. Die Elektroden waren stets in industriell gelieferte Sockel aus Kunststoff eingegossen (Abb. 3b), wobei wir aus Gründen der Präzision unbedingt darauf achteten, daß diese ausnahmslos jeweils nur einmal verwendet wurden. Zur Befestigung der Elektroden dienten Palavit und Holzschrauben (Abb. 3c).

Die Koordinaten für die gesetzten Positionen der Elektroden-spitzen entnahmen wir dem Atlas von Reinoso-Suárez (46). Zielgebiete der bipolaren Elektroden waren der basolaterale Anteil des Mandelkerns, der ventrale Hippocampus, der posterolaterale Hypothalamus sowie der Nucl. caudatus und die mesenzephal Formatio reticularis. Potentiale des Corpus geniculatum med. (CGM) leiteten wir mit einer monopolaren Elektrode ab (Tab. 2).

	frontal	lateral	horizontal
Nucl. amygdalae (Amyg.)	+ 11	9,5;	11 5,5
Hippocampus (Hipp.)	+ 6,5	11,5;	13 7
Nucl. caudatus (Caud.)	+ 14	3,5;	5 16
Corpus geniculatum med. (CGM)	+ 5	9	10
Hypothalamus post. lat. (HPL)	+ 8	1,5 3	6 7
Formatio reticularis mesenceph. (FRM)	+ 4	2;	3,5 8

Tabelle 2: Koordinaten der subkortikalen Hirngebiete.

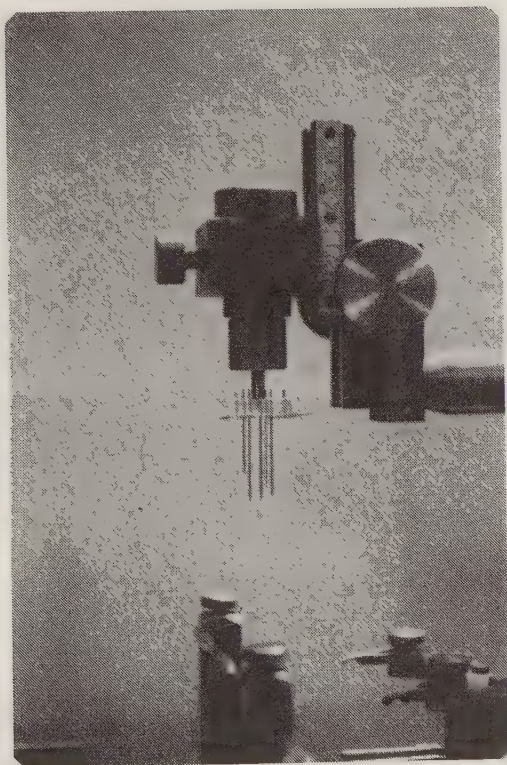


Abb. 3a:
Teile des stereotaktischen Geräts nach von
Baumgarten in der Modifikation von Vieth
mit den subkortikalen Elektroden.

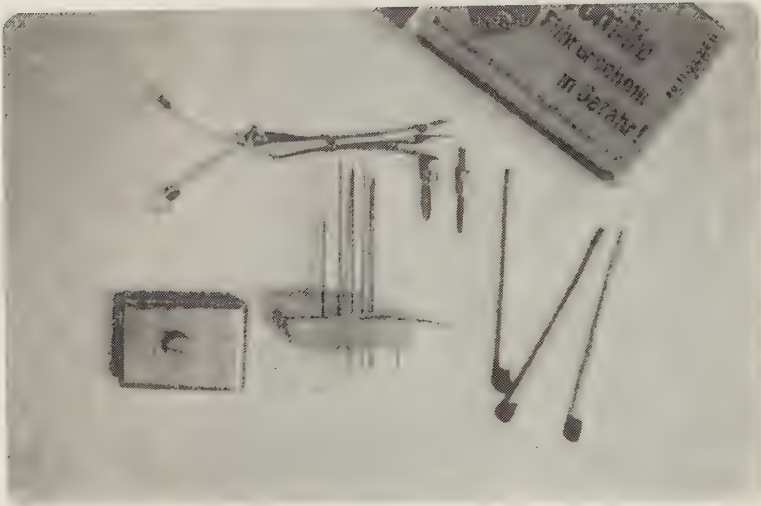


Abb. 3b:

In einen Sockel eingegossene subkortikale
und EMG-Elektroden. Deckplatte des Elek-
trodensockels.

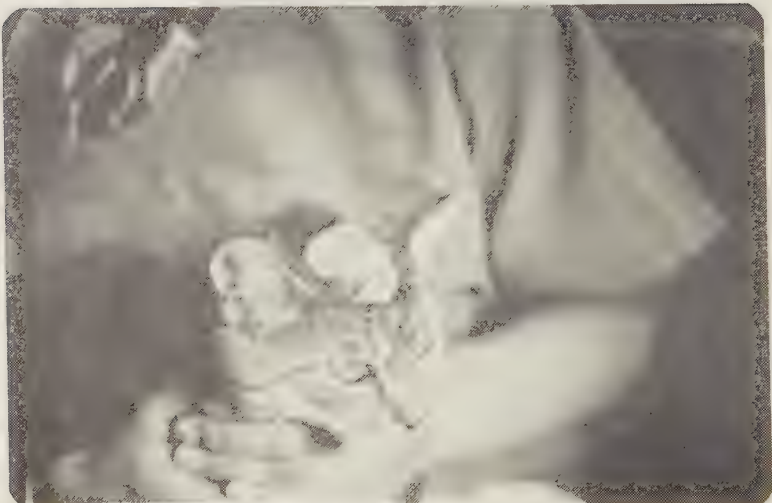


Abb. 3c:

Mit Palavit befestigter Elektrodensockel.

Für die Ableitung des EMG brachten wir feine Drahtschlingen in der Muskulatur des Nackens an.

Nach den Operationen vergingen bis zur Registrierung zwei Wochen bis acht Monate. Sodann wurden die Katzen erneut einer Pentobarbitalnarkose unterzogen, um die Lage der Elektroden-spitzen in den subkortikalen Gebieten durch Gleichstromkoagulation kenntlich zu machen (ca. 10 mAsec). Wir stellten 0,02 mm dicke histologische Schnitte des Gehirns serienmäßig her und färbten diese Schnitte mit Kresylviolett.

2.3 Blutdruckmessung

Der Blutdruck wurde unblutig mit einem Infraton-Tensiomat FIB 4 der Fa. Boucke-Brecht gemessen. Dabei führte die Verwendung eines am Schwanz angebrachten Pulsabnehmers zu einer guten Reproduzierbarkeit der systolischen Werte. Voraussetzung war allerdings eine Gewöhnung der Tiere an das Verfahren. Dies wurde in vorangegangenen Sitzungen erreicht.

2.4 Registrierung und Intervallanalyse des EEG, Elektromyogramm (EMG)

Zur Aufzeichnung des kortikalen und subkortikalen EEG diente ein 16 Kanal-Direktschreiber der Fa. Schwarzer (EPS-System; Abb. 4). Die Zeitkonstante betrug für das EEG 0,1. Die obere Grenzfrequenz wurde für das EEG bei 70/sec eingestellt. Die Aufzeichnung erfolgte simultan mit dem EMG bei einem jeweiligen Papiervorschub von 15 mm/sec.

Zur Intervallanalyse des kortikalen und hippokampalen EEG zweigten wir die Potentiale zwischen den Vor- und Endverstärkern des Schreibers ab und leiteten sie nach weiterer DC-Verstärkung einem Signal-Computer zu. Zur Verfügung standen - jeweils von der Fa. Intertechnique - ein Physioscope DIDAC 800 und ein Histomat S. Die Analysen dauerten 5 Minuten. Wir begrenzten die größte noch erfaßbare Wellenlänge auf 400 oder 500 msec. Von den Rechnern wurden die Häufigkeiten der Nulldurchgänge gleicher Richtung für 800 bzw. 1000 Intervallklassen gemessen und oszillographisch dargestellt. Das nach den Applikationen abgeleitete EEG wurde mit dem des pharmakologisch unbeeinflussten Wachzustandes verglichen.

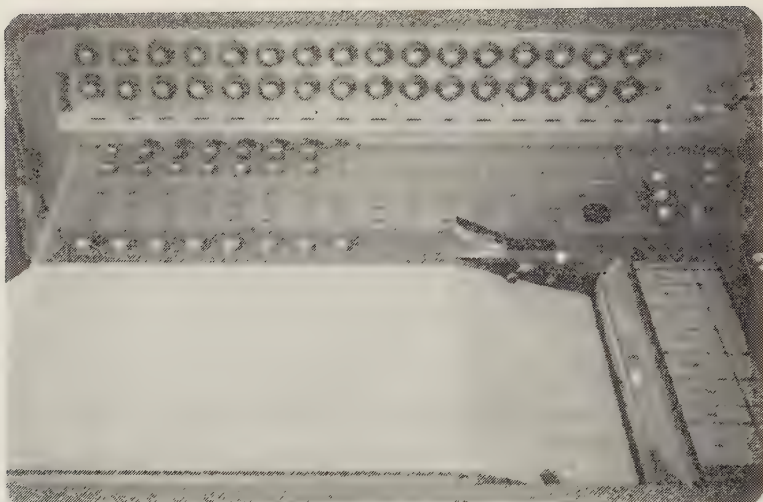


Abb. 4:

16 Kanal-Direktschreiber der Fa.Schwarzer
(EPS-System).

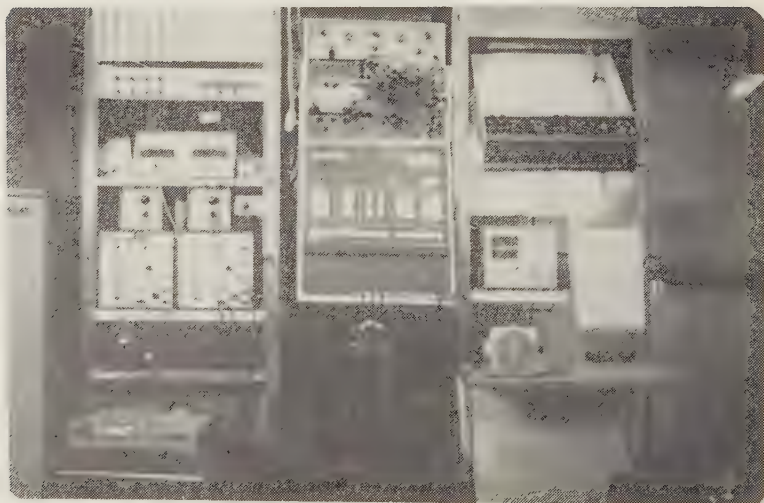


Abb. 5:

Stimulatoren, Ladungsmengenmeßgerät,
Oszillograph und Signal-Computer
Histomat S.

Die Registrierung des EMG erfolgte simultan mit dem gleichen Gerät, welches auch zur Aufzeichnung des EEG diente. Die Zeitkonstante für das EMG betrug 0,03. Für das EMG wurde eine obere Grenzfrequenz nicht verwandt.

2.5 Weckreizung

Arousal-Effekte beurteilten wir elektroenzephalographisch, ferner nach dem EMG und dem Verhalten. Die Beurteilung nach dem EEG erfolgte aufgrund der Desynchronisation einer vorher kontinuierlich synchronisierten kortikalen Aktivität. Die Weckreaktionen wurden durch Reizung der mesenzephalen Formatio reticularis mit erdfreien Rechteckimpulsen eines Konstantstromgenerators der Fa. Lauer ausgelöst (0,1 msec; 100 pps); dabei ermöglichten Steigerungen der Reizintensitäten in Stufen von 0,05 mA exakte Schwellenangaben.

2.6 Antwortpotentiale auf zentrale elektrische Reize

Die zentrale Auslösung von Reaktionspotentialen erfolgte durch Rechteckimpulse mit den Parametern 0,1 msec, 1 pps und 0,05 - 0,8 mA. Zur Bestimmung der Reizintensitäten wurde an einen Stimulator T der Fa. Sachs ein Ladungsmengenmeßgerät der Fa. Lauer angeschlossen. Reizorte waren sukzessiv der Mandelkern, der Hippocampus und der Nucl. caudatus. Als Ableiteorte dienten alle oben aufgeführten (jeweils nicht gereizten) Hirngebiete außer dem CGM. Vom Cortex nahmen wir die Potentiale mono- oder bipolar ab, von den subkortikalen Arealen immer bipolar. Der bezeichnete Direktschreiber registrierte simultan alle Reizantworten mit der Zeitkonstante 0,1. Sämtliche Reizantworten wurden von einem der erwähnten Signalcomputer on-line summiert. Die elektronische Mittelung erstreckte sich immer auf 30 Reaktionspotentiale pro Reizstufe. Die Analysezeiten betrugen 240 oder 300 msec. Über die Signifikanzen etwaiger Amplitudenänderungen der konstant registrierbaren frühesten Antwortkomponenten entschied der Vorzeichentest. Eine Amplitudenzunahme oder -abnahme ließen wir nur gelten, wenn der Unterschied zur Ausgangsamplitude der betreffenden Katze mindestens 10 % betrug. Abb. 5 zeigt die benutzten Stimulatoren, das Ladungsmengenmeßgerät und den Signalcomputer Histomat S.

2.7 Antwortpotentiale auf akustische Reize

Weiterhin untersuchten wir kortikale und subkortikale Antwortpotentiale auf akustische Reize. Die Auswertung erfaßte nach monopolarer Ableitung alle Komponenten der kortikalen Primärantwort sowie die erste negative Welle des CGM. Bei den bipolar erfaßten subkortikalen Antworten interessierten die jeweils ersten frühen Wellen, es sei denn, es handelte sich um minimale Deflektionen.

Um von der Peripherie aus Einzelantworten möglichst vieler Hirngebiete hervorzurufen, reizten wir mit Tönen von 250 msec Dauer, 3000 Hz und 80-90 dB an den Ohrmuscheln. Die Töne kamen in unregelmäßiger Folge mit dem Mindestintervall 5 sec aus zwei kleinen Lautsprechern mit einem Durchmesser von 4,5 cm. Die Lautsprecher waren durch einen Querbügel am Elektrodensockel befestigt und von den Ohren jeweils 4 cm entfernt (Abb. 6).

Anfänglich wurde das Akustikreizgerät Stroboton der Fa. Knott benutzt. Beim größeren Teil der Experimente trat an die Stelle dieses Gerätes ein Stimulator, dessen Bau durch die Fa. Lauer auf eigenen Plänen beruhte.

Die Katzen saßen während der Versuche in einem Kasten aus Plexiglas (60 x 60 x 45 cm). Wir achteten darauf, daß die Versuchstiere während der gesamten Versuchsdauer stets wach waren. Wenn sie vor den Applikationen nicht spontan wach blieben, wurden sie durch Luftstöße wachgehalten. Wir achteten ebenfalls darauf, daß alle Kontrollableitungen der Reaktionspotentiale in die Phasen eines desynchronisierten Rinden-EEG fielen, ohne daß die Tiere sich bewegten. Nach der Verabreichung von V-IV bzw. DV bzw. EV unterblieb jede äußere Beeinflussung der Katzen.

Die Reizantworten wurden von der Rinde und vom CGM monopolar abgeleitet, von den übrigen Arealen bipolar. Die Registrierung, die elektronische Summation und die Bestimmung der Irrtumswahrscheinlichkeiten erfolgte in gleicher Weise wie sie oben näher beschrieben ist.



Abb. 6:

Katze mit kleinen Lautsprechern (an
einem Querbügel befestigt) in einem
Kasten aus Plexiglas.

2.8 Erregbarkeitszyklen

Um Erregbarkeitszyklen des spezifischen Thalamus, nämlich des CGM zu analysieren, benutzten wir Doppel-Clicks, die in zufälliger Folge mit einer Höchstfrequenz von 1 Doppel-Click/5 sec und Click-Intervallen von 60-900 msec angeboten wurden. Die Ableitungen erfolgten monopolar. Bei der Auswertung der gemittelten evozierten Potentiale (jeweils 30 Doppelantworten pro Intervallstufe) wurde die Amplitude der ersten, negativen Welle von der Basis bis zur Spitze gemessen. Als Maß der "Erregbarkeit" diente der Amplitudenquotient für jedes Reizintervall (Höhe der zweiten Antwort/Höhe der ersten Antwort). Typische Erregbarkeitskurven des CGM, die eine pharmakologische Aussage ermöglichten, resultierten nur bei 4 von 7 Katzen.

3. ERGEBNISSE

Den elektrophysiologischen Resultaten sei vorausgeschickt, daß eine nennenswerte Änderung des Spontanverhaltens der Katzen weder unter den Valepotreaten V-IV und DV noch unter EV beobachtet werden konnte. In jeweils einem Drittel der Fälle schienen die Tiere 90 min nach den Applikationen ihrem äußeren Verhalten nach etwas "gleichgültiger" zu sein als bei Parallelversuchen mit 0,9 % NaCl. Dies gilt für V-IV und DV in gleichem Maße wie für EV.

Messungen des systolischen Druckes liegen leider nur für die Experimente mit V-IV und EV vor. Sie ergaben vor den Behandlungen und 90 min danach Durchschnittswerte um 140 mmHg (n = 4 bzw. 5). Irgendwelche Unverträglichkeiten der Substanzen fielen nicht auf.

3.1 EEG und EMG

Die kortikale Spontanaktivität zeigte nach Gabe von 5 sowie von 20 mg V-IV/kg bei jeder vierten Katze eine Synchronisationstendenz. Nach Gabe von DV und EV konnten solche Befunde nur vereinzelt beobachtet werden. Veränderungen des subkortikalen EEG konnten in einem signifikanten Maße ebenfalls nicht verzeichnet werden. V-IV begünstigte mit der Dosis 20 mg/kg offenbar eine Spindelbildung der Formatio reticularis. Dagegen wies nach der Zufuhr von EV (100 mg/kg) das EEG des Hippocampus fakultative Frequenzverluste auf. Insgesamt ließen sich den Abweichungen des EEG, etwa unter DV, keine genügenden Hinweise auf pharmakologische Wirkungen entnehmen (Abbildungen 7a bis d).

Abb. 8 demonstriert anhand von Intervallhistogrammen aus Versuchen mit V-IV konstante Frequenzen kortikaler und hippokampaler EEG-Wellen.

Den Muskeltonus fanden wir eher beeinflußt als das EEG. So nahm unter allen Dosen von V-IV, DV und EV das Amplituden-Frequenzprodukt des EMG in 30-40 % aller Fälle deutlich ab. Eine solche Relaxierung wurde nach Injektion von 0,9 % NaCl dagegen seltener beobachtet. Da jedoch das Spontan-EMG von vielen situativen Faktoren abhängig ist, schien es angebracht, auf eine Signifikanzberechnung zu verzichten.

3.2 Weckreaktionen

Bei den Weckreizungen blieben die in mA gemessenen Schwellen der kortikalen EEG-Desynchronisation nach Gabe von V-IV, DV und EV unverändert. Die weiteren Parameter der Weckeffekte, nämlich das EMG und das Verhalten ergaben weder bei den Experimenten mit den beiden Valepotriaten noch bei den Versuchen mit VE einen Hinweis auf eine Zunahme oder Abnahme der Vigilanz.

Abbildungen 7a bis d:

Originalableitungen des kortikalen und subkortikalen EEG bei Katzen mit chronisch implantierten Elektroden vor (links) und nach (rechts) oraler Applikation von Didrovaltratum (ca. 10,5 mg/kg).

Abbildung 8:

Intervallhistogramme des EEG zweier frei beweglicher Katzen vor und 90 Minuten nach oraler Applikation von Valtratum-Isovaltratum. Wiedergegeben sind die für 400 bzw. 500 Intervallklassen gemessenen Häufigkeiten der Nulldurchgänge gleicher Richtung. Weitere Erläuterungen im Text.

II

I

Amyg.

—

Hipp.

—

HPL

I

FRM

I

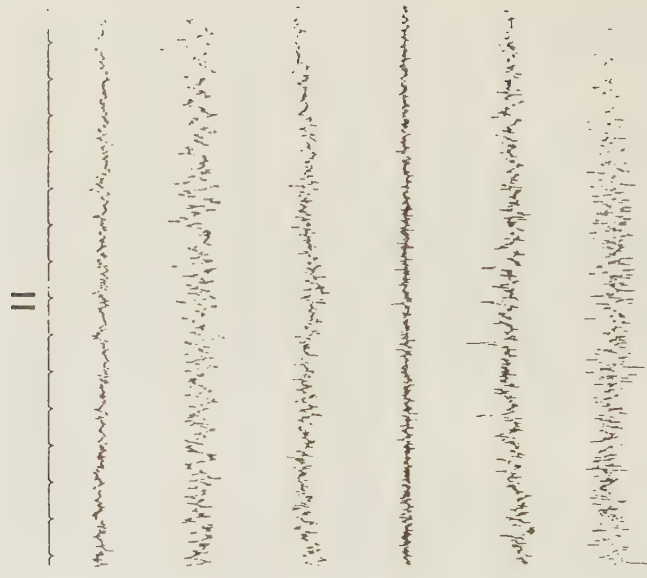
Caud.

I

CA

I

50 μ VH
1 sec



Amyg.

Hipp.

HPL

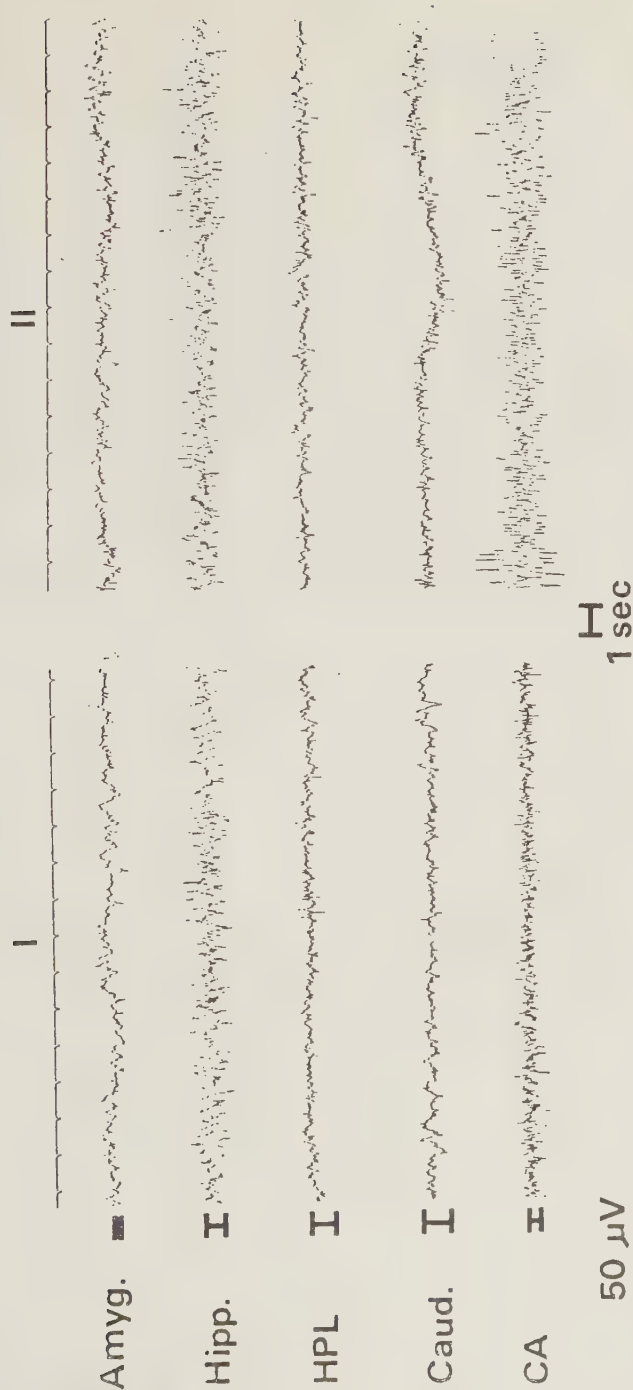
FRM

Caud.

CA

H
1 sec

50 μ V



Hipp.

=

HPL

I

Caud.

=

CA

I

50 μ V

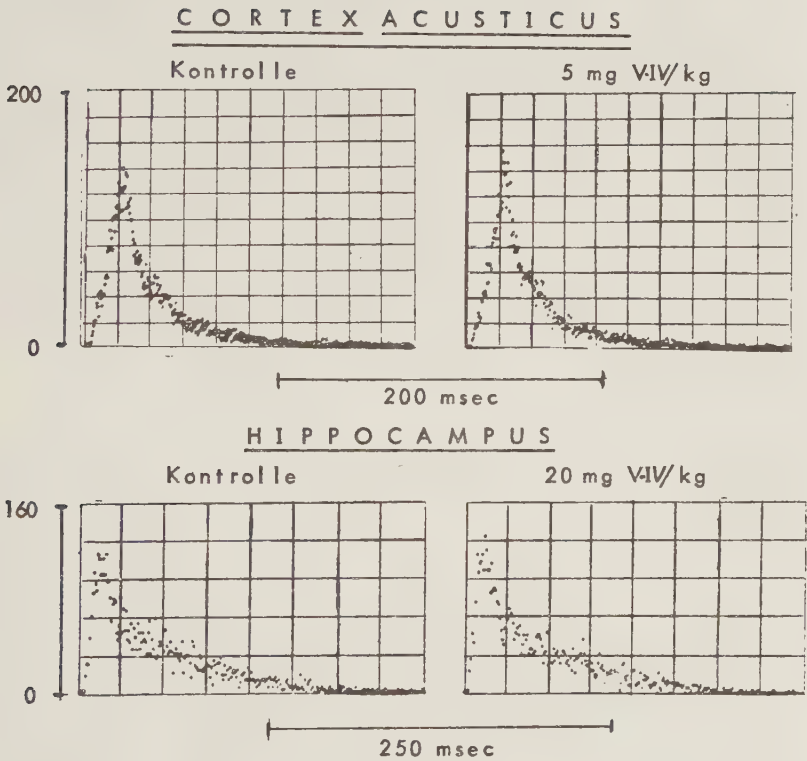
1 sec

I

II



Abb. 8



Abszisse : Intervallzeit

Ordinate : Intervallhäufigkeit

Dauer der Ableitung : 5 min

3.3 Zentral ausgelöste Antwortpotentiale

Unter diesen Reaktionspotentialen wurde die pharmakologisch besonders relevante hippokampale Antwort auf Mandelkernreizung (s. Abschnitt 4.3.1) durch V-IV und EV vergrößert, durch DV jedoch verkleinert. Niedrige Irrtumswahrscheinlichkeiten bezüglich dieser Effekte resultierten für die höhere Dosis von V-IV, für beide Dosen von EV und für DV (Tabellen 3 und 4, Abbildungen 9, 10 und 11). Dabei ist besonders hervorzuheben, daß die Amplitudensteigerung der intralimbischen Reizantwort durch V-IV und EV wesentlich schwächer ausgeprägt war, als der massiv dämpfende Effekt von DV; über das Ausmaß der durch DV verursachten Amplitudenverluste orientiert Abb. 10; die Irrtumswahrscheinlichkeit betrug 0,001. Die hier besprochene Antwort hatte stets eine lange Latenz (12 bis 25 msec). Diese Beobachtung entspricht den Beschreibungen anderer Untersucher (1,2,19,29, 36,39,40,45,48).

In den Tierkollektiven, die V-IV bzw. EV erhielten, traten Amplitudensteigerungen weiterer Antworten auf Reizung des Mandelkerns relativ oft auf. Diese Veränderungen erreichten jedoch in keiner der betreffenden Gruppen die Signifikanzgrenze (Tabellen 3 und 4, Abbildungen 9 und 11). Für das Fehlen von Signifikanzen war nur ausnahmsweise ein zu geringer Stichprobenumfang typischer Potentiale verantwortlich; es handelte sich in der Tat fast immer um eine ungenügende Konstanz der Wirkungen. Im Gegensatz dazu verminderte DV die Amplituden aller Antworten, die einer Mandelkernreizung folgten; signifikant ($p \leq 0,006$) war die Hemmung der amygdalofugalen Projektion zum Hypothalamus; die Projektionen zum Nucl. caudatus, zur Formatio reticularis und zum Cortex zeigten ebenfalls dämpfende Effekte, wobei indessen die Signifikanzgrenze nicht erreicht wurde (Tab. 3, Abb. 10).

Mehrere Reaktionspotentiale, die vom Hippocampus aus hervorgerufen wurden, boten unter V-IV und EV Amplitudenverluste, wobei es sich indessen um schwache und nicht signifikante Veränderungen handelte. Auf DV sprachen diese Reizantworten nicht an (Tabellen 3 und 4, Abbildungen 9, 10 und 11).

Die den efferenten Projektionen des Nucl. caudatus zugeordneten

Reaktionspotentiale behielten in allen Versuchsserien überwiegend ihre Ausgangsamplituden bei. Auffällig war eine Förderung der striatalen Projektion zum Mandelkern durch 5 mg V-IV/kg ($p = 0,03$), aber nicht durch EV (Tabellen 3 und 4, Abbildungen 9 und 11); zur Auswertung kam stets die zweite große Komponente der betreffenden Antwort bei einer Latenz von 7-13 msec. Dies geschah deshalb, weil die erste, meistens kleine Komponente nicht regelmäßig auftrat. Als weiteres Reaktionspotential auf Reizung des Nucl. caudatus zeigte die hippokampale Antwort nach Gabe von EV (100 mg/kg) eine Tendenz zur Amplitudensteigerung (Tab. 4, Abb. 11).

1/sec-Reizung		V-IV 5 mg/kg		V-IV 20 mg/kg		DV ca. 10,5 mg/kg	
Reiz- ort	Ab- leite- ort	Ampli- tuden- ände- rung	p ≤	Ampli- tuden- ände- rung	p ≤	Ampli- tuden- ände- rung	p ≤
Amyg.	Hipp.	↑	-	↑	0,02	↓	0,001
	Caud.	∅		∅		↑	
	HPL	↑	-	↑	-	↓	0,006
	FRM			↑	-	↓	
	CA	∅		∅		↓	
Hipp.	Amyg.	↓	-	↓	-	∅	
	Caud.	∅		↑	-	∅	
	HPL	↓	-	∅		∅	
	FRM	∅		∅		∅	
	CA	↑	-	∅		∅	
Caud.	Amyg.	↑	0,03	∅		∅	
	Hipp.	∅		∅		∅	
	HPL			∅		∅	
	FRM	∅		∅		∅	
	CA	∅		∅		∅	

Tabelle 3:

Amplitudenänderungen zentral ausgelöster Reizantworten bei frei beweglichen Katzen 90-120 Minuten nach oraler Applikation von Valtratum-Isovaltratum (V-IV) und Didrovaltratum (DV). Elektrophysiologische Methodik im Text. Irrtumswahrscheinlichkeiten nach dem Vorzeichen-Test. CA = Cortex acusticus. Abkürzungen für die übrigen Hirngebiete wie in Tab. 2.

1/sec-Reizung		EV 100 mg/kg		EV 250 mg/kg	
Reiz- ort	Ab- leite- ort	Ampli- tuden- ände- rung	p ≤	Ampli- tuden- ände- rung	p ≤
Amyg.	Hipp.	↑	0,05	↑	0,02
	Caud.	∅		↑	-
	HPL	∅		↑	-
	FRM	↑	-	∅	
	CA	∅		∅	
Hipp.	Amyg.	↑	-	∅	
	Caud.			↑	-
	HPL	∅		∅	
	FRM	↑	-	↑	-
	CA			↑	-
Caud.	Amyg.	∅		∅	
	Hipp.	↑	-	∅	
	HPL			∅	
	FRM	∅		∅	
	CA	∅		∅	

Tabelle 4:

Amplitudenänderungen zentral ausgelöster Reizantworten bei frei beweglichen Katzen 90-120 Minuten nach oraler Applikation von Extractum Valerianae (EV). Elektrophysiologische Methodik im Text. Irrtumswahrscheinlichkeiten nach dem Vorzeichen-Test. CA = Cortex acusticus. Abkürzungen für die übrigen Hirngebiete wie in Tab. 2.

Abbildung 9:

Zentral ausgelöste Reizantworten frei beweglicher Katzen vor und 90-120 Minuten nach oraler Applikation von V-IV. Kortikale Ableitungen monopolar, subkortikale bipolar.

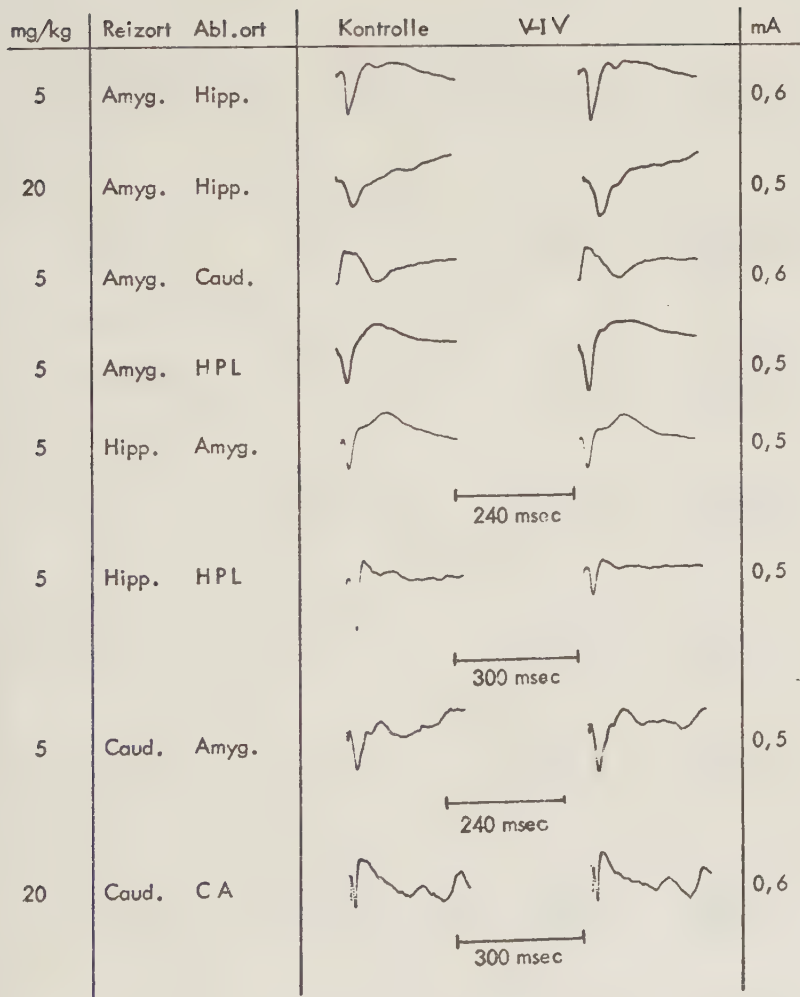
Elektronische Summation von jeweils 30 Antwortpotentialen. Analysezeiten: 240 bzw. 300 msec. Amplituden: relative Einheiten. Weitere methodische Angaben im Text. CA = cortex acusticus. Abkürzungen für die übrigen Hirngebiete wie in Tab. 2.

Abbildung 10:

Zentral ausgelöste Reizantworten frei beweglicher Katzen vor und 90-120 Minuten nach oraler Applikation von DV (ca. 10,5 mg/kg). Kortikale Ableitungen monopolar, subkortikale bipolar. Elektronische Summation von jeweils 30 Antwortpotentialen. Analysezeit: 300 msec. Amplituden: relative Einheiten. Weitere methodische Angaben im Text. Abkürzungen für die Hirngebiete wie in Tab. 2.

Abbildung 11:

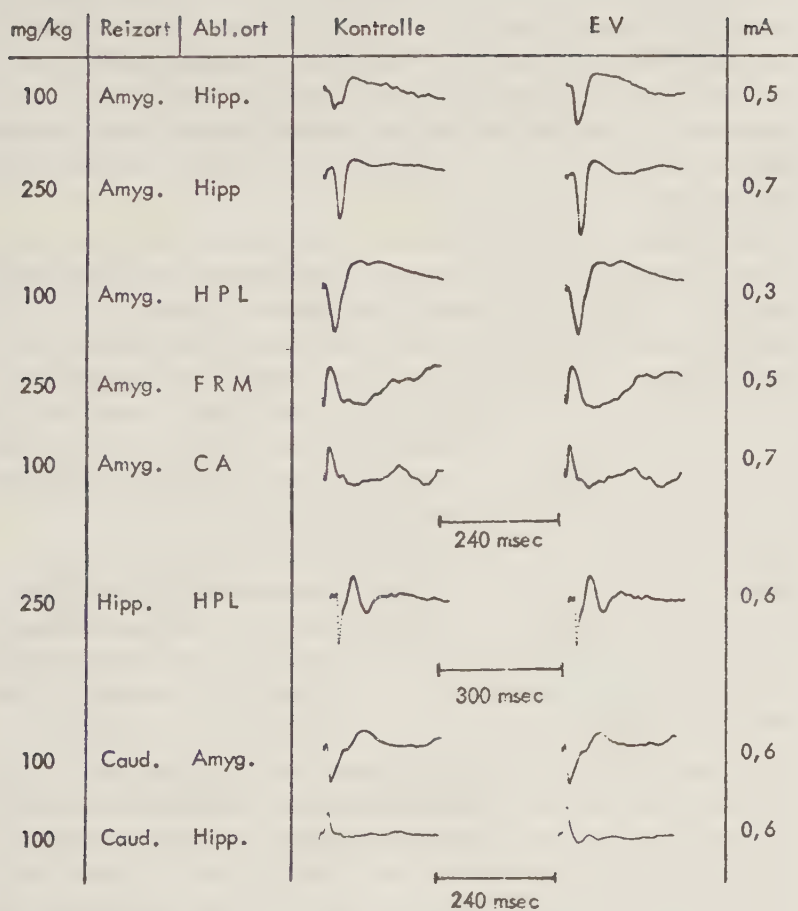
Zentral ausgelöste Reizantworten frei beweglicher Katzen vor und 90-210 Minuten nach oraler Applikation von Extractum Valerianae (EV). Kortikale Ableitungen monopolar, subkortikale bipolar. Elektronische Summation von jeweils 30 Antwortpotentialen. Analysezeiten: 240 bzw. 300 msec. Amplituden: relative Einheiten. Weitere methodische Angaben im Text. CA = Cortex acusticus. Abkürzungen für die übrigen Hirngebiete wie in Tab. 2.



Reizort	Abl.ort	Kontrolle	DV	mA
Amyg.	Hipp.			0,5
Amyg.	Hipp.			0,8
Amyg.	HPL			0,4
Amyg.	HPL			0,8
Amyg.	FRM			0,7
Hipp.	Amyg.			0,6
Hipp.	HPL			0,7
Caud.	Amyg.			0,6

300 msec

Abb. 11



3.4 Akustisch ausgelöste Antwortpotentiale

Wir hatten beobachtet, daß die Versuche mit elektrischer Stimulation im wesentlichen gleiche Wirkungen oder zumindest ähnliche Wirkungstendenzen von V-IV und EV erkennbar machten, während DV davon abwich. Bei akustischer Reizung wurden im Gegensatz dazu Ähnlichkeiten zwischen den beiden Monosubstanzen festgestellt, während der Extrakt anders wirkte. Diese Feststellung gilt in erster Linie für die von der Hirnrinde abgeleiteten Potentiale.

Die beiden positiven Komponenten der kortikalen Primärantwort prägten sich von Tier zu Tier so ungleichmäßig aus, daß ihre Amplituden nur bedingt ausgewertet werden konnten. Wir erhielten aber meistens eine gut beurteilbare negative Komponente der Primärantwort. Bei den Versuchen mit V-IV (5 und 20 mg/kg) sowie mit DV (ca. 10,5 mg/kg) nahm die Amplitude dieser negativen Welle, von der Basis zur Spitze gemessen, jeweils signifikant zu (Tab. 5, Abbildungen 12 und 13). Sie wurde jedoch durch EV nicht beeinflußt (Tab. 6, Abb. 14).

Die erste Negativität des CGM tendierte unter den beiden Dosen von V-IV ebenfalls zu einer Vergrößerung, konnte aber auch unverändert bleiben (Tab. 5, Abb. 12). Eine Auswirkung auf dieses Potential ließ sich bei den Applikationen von DV und EV nicht nachweisen (Tabellen 5 und 6, Abbildungen 13 und 14).

Die Amplituden der weiteren subkortikalen Antworten wurden in Anbetracht der bipolaren Ableitungen von Spitze zu Spitze bestimmt. Hier zeigten sich nun Effekte von V-IV auf das Reaktionspotential des Mandelkerns (Tab. 5, Abb. 12) und von EV auf das des Hippocampus (Tab. 6, Abb. 14). Signifikanzen resultierten jeweils für die geringere Dosis. Unter DV änderten die subkortikalen Reaktionspotentiale ihre Amplituden nicht. Eine Größenzunahme oder -abnahme der striatalen, hypothalamischen und retikulären Antworten fehlten in allen Versuchsserien oder waren minimal (Tabellen 5 und 6, Abbildungen 12, 13 und 14).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß bei den Versuchen mit zentraler elektrischer Reizung Amplitudensteigerungen der amygdalo-hippokampalen Reizantwort unter dem Einfluß von V-IV

und EV sowie - in noch wesentlich stärkerem Maße - Amplitudenverluste dieses Reaktionspotentials unter dem Einfluß von DV im Vordergrund standen. Die Experimente mit akustischer Reizung zeigten schwerpunktmäßig eine Vergrößerung der negativen Komponente der kortikalen Primärantwort nach Applikation der beiden Valepotriate V-IV und DV, während sich EV in dieser Hinsicht als ineffektiv erwies.

Akustische Reizung	V-IV 5 mg/kg		V-IV 20 mg/kg		DV ca. 10,5 mg/kg	
Ableiteort	Ampli- tuden- ände- rung	p ≤	Ampli- tuden- ände- rung	p ≤	Ampli- tuden- ände- rung	p ≤
CA, primäre Positivitäten	∅		∅		∅	
CA, primäre Negativität	↑	0,02	↑	0,03	↑	0,046
CGM	↑	-	↑	-	∅	
Amyg.	↑	0,04	↑	-	∅	
Hipp.	∅		∅	-	∅	
Caud.	∅		∅		∅	
HPL	∅		∅		∅	
FRM	∅		∅		∅	

Tabelle 5:

Amplitudenveränderungen akustisch ausgelöster Reizantworten bei frei beweglichen Katzen 90-120 Minuten nach oraler Applikation von Valtratum-Isovaltratum (V-IV) und Didrovaltratum (DV).

Elektrophysiologische Methodik im Text.

Irrtumswahrscheinlichkeiten nach dem Vorzeichen-Test. CA = Cortex acusticus. Abkürzungen für die übrigen Hirngebiete wie in Tab. 2.

Akustische Reizung	EV 100 mg/kg n = 18	EV 250 mg/kg n = 11
Ableiteort	Ampli- tuden- ände- rung	Ampli- tuden- ände- rung
	p ≤	p ≤
CA, primäre Positivitäten	Ø	↓ -
CA, primäre Negativität	Ø	Ø
CGM	Ø	Ø
Amyg.	Ø	Ø
Hipp.	↑ 0,02	↑ -
Caud.	Ø	Ø
HPL	Ø	Ø
FRM	↓ -	Ø

Tabelle 6:

Amplitudenänderungen akustisch ausgelöster Reizantworten bei frei beweglichen Katzen 90-120 Minuten nach oraler Applikation von Extractum Valerianae (EV). Elektrophysiologische Methodik im Text. Irrtumswahrscheinlichkeiten nach dem Vorzeichen-Test. CA = Cortex acusticus. Abkürzungen für die übrigen Hirngebiete wie in Tab. 2.

Abbildung 12:

Akustisch ausgelöste Reizantworten frei beweglicher Katzen vor und 90-210 Minuten nach oraler Applikation von Valtratum-Iso-valtratum (V-IV). Elektronische Summation von jeweils 30 Antwortpotentiale. Analysezeit: 300 msec. Amplituden: relative Einheiten. Weitere methodische Angaben im Text. CA = Cortex acusticus. Abkürzungen für die übrigen Hirngebiete wie in Tab. 2.

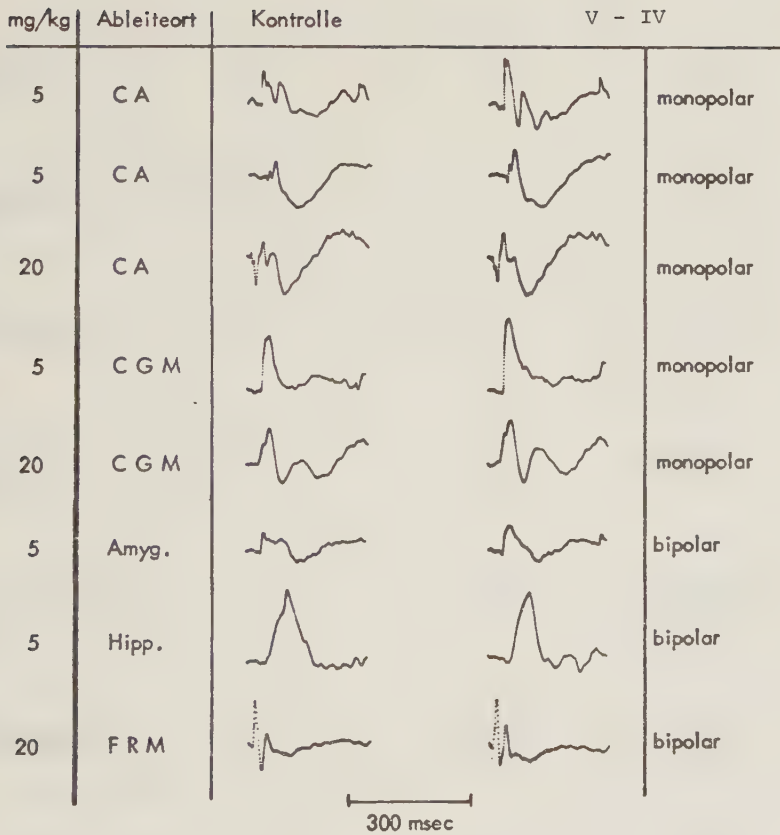
Abbildung 13:

Akustisch ausgelöste Reizantworten frei beweglicher Katzen vor und 90-210 Minuten nach oraler Applikation von Didrovaltratum (DV, ca. 10,5 mg/kg). Elektronische Summation von jeweils 30 Antwortpotentialen. Analysezeit: 300 msec. Amplituden: relative Einheiten. Weitere methodische Angaben im Text. CA = Cortex acusticus. Abkürzungen für die übrigen Hirngebiete wie in Tab.2.

Abbildung 14:

Akustisch ausgelöste Reizantworten frei beweglicher Katzen vor und 90-210 Minuten nach oraler Applikation von Extractum Valerienae (EV). Elektronische Summation von jeweils 30 Antwortpotentialen. Analysezeit: 300 msec. Amplituden: relative Einheiten. Weitere methodische Angaben im Text. CA = Cortex acusticus. Abkürzungen für die übrigen Hirngebiete wie in Tab. 2.

Abb. 12

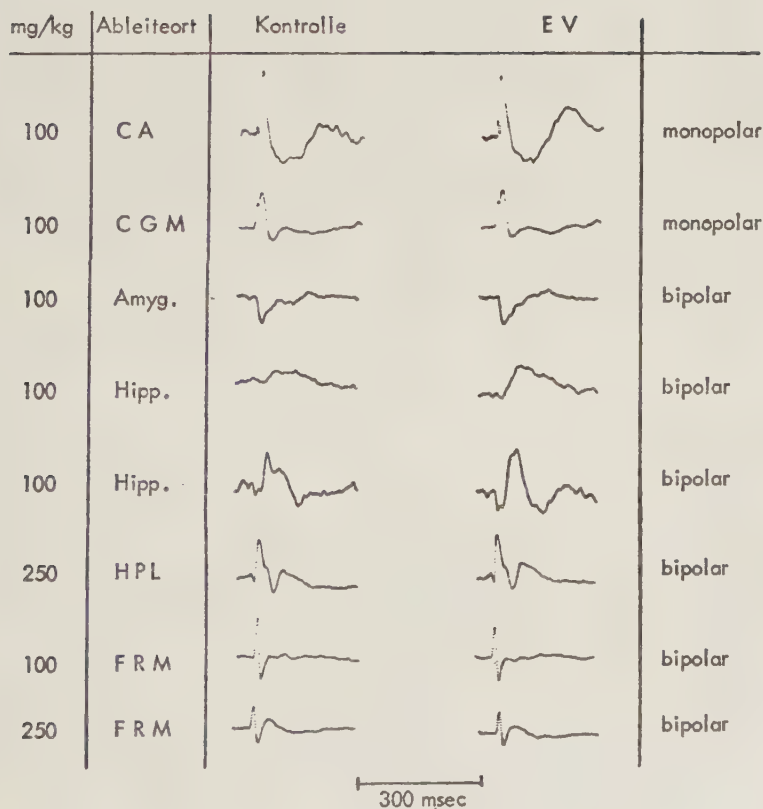


Abl.ort	Kontrolle	DV	
CA			monopolar
CA			monopolar
CGM			monopolar
CGM			monopolar
Amyg.			bipolar
HPL			bipolar
HPL			bipolar
FRM			bipolar

—

300msec

Abb. 14

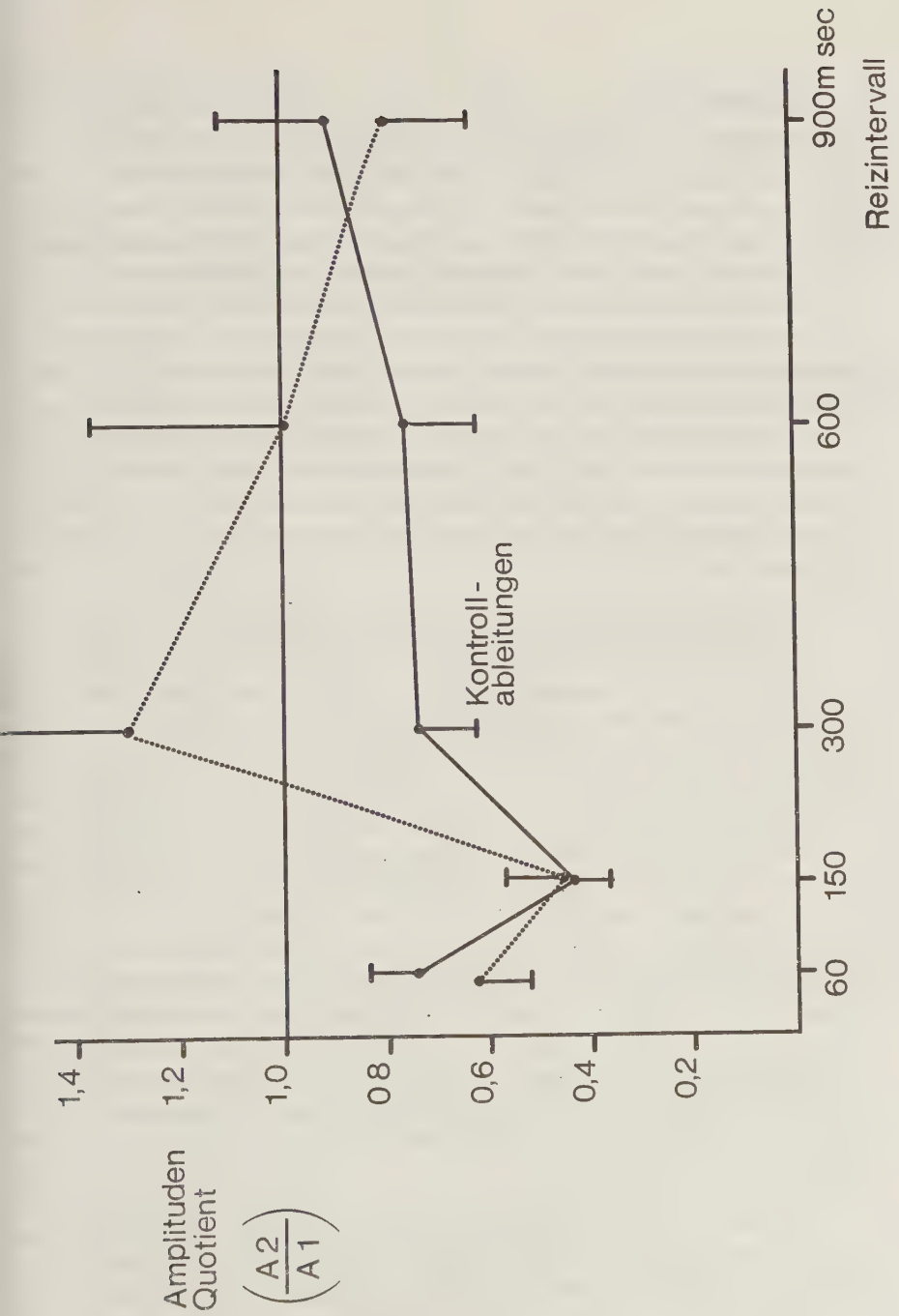


3.5 Erregbarkeitszyklen

Der akustisch ausgelöste Erregbarkeitszyklus des CGM ist unter physiologischen Bedingungen bei Reizintervallen von 60-90 msec durch Amplitudenquotienten unter 1 gekennzeichnet. Auch bei den vorliegenden Untersuchungen wurden solche Amplitudenquotienten gefunden. Es handelt sich um Experimente an 4 Katzen, deren spezifisch-thalamische Erregbarkeitszyklen vor und nach Applikation von DV ableiteten (Abb. 15). Bei den Reizintervallen 100 - 600 msec lag die pharmakologisch beeinflusste Erregbarkeitskurve deutlich über der physiologischen; der Amplitudenquotient überschritt beim Reizintervall 300 msec sogar den Wert 1. Demnach machten die Erregbarkeitszyklen eine Wirkung von DV auf den spezifischen Thalamus sichtbar, die bei Auslösung einfacher Reaktionspotentiale nicht in Erscheinung trat. Einschränkend ist allerdings auf die geringe Zahl der mit dieser Methode untersuchten Katzen hinzuweisen.

Abbildung 15:

Erregbarkeitszyklen des CGM bei vier Katzen ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) vor und nach oraler Verabreichung von Didrovaltratum (DV) (ca. 10,5 mg/kg). Den Tieren wurden in randomisierter Folge Doppel-Clicks angeboten. Für jedes Reizintervall wurden die Antworten auf 30 Doppelsignale elektronisch summiert.



4. DISKUSSION

Die folgende Stellungnahme zu den Befunden greift zunächst die Frage auf, ob die untersuchten Valeriana-Inhaltsstoffe sedative Eigenschaften haben; die Beantwortung dieser Frage richtet sich in erster Linie nach dem EEG und den Weckschwellen. Sodann werden Amplitudenänderungen von Reaktionspotentialen als Indikatoren limbischer und kortikaler Angriffsorte erörtert. Eine vergleichend pharmakologische Einordnung der Effekte von Substanzen aus *Radix Valerianae* leitet über zur klinisch orientierten Deutung dieser Effekte; letztere geht schwerpunktmäßig von der Frage aus, welche Beziehungen zwischen den hier interessierenden Hirngebieten und psychischen Funktionen bestehen. In jenem Zusammenhang wird dann abschließend dargelegt, daß die eigenen Daten der bisherigen Valeriana-Literatur nicht widersprechen.

4.1 Sedation durch Substanzen aus *Radix Valerianae* ? Retikuläres Aktivierungssystem, Muskeltonus und Motilität

Als obligates neurophysiologisches Kriterium der sedativen Wirkung eines Medikamentes gilt ein Schwellenanstieg der Reizintensitäten, die das kortikale EEG desynchronisieren (81), den Muskeltonus erhöhen und ein Wachverhalten zur Folge haben. Die von uns gegebenen Monosubstanzen V-IV, DV und der Extrakt aus *Radix Valerianae* waren in dieser Beziehung ineffektiv. Es kommt hinzu, daß auch das spontane Verhalten der Katzen nach den Applikationen keine Vigilanzabnahme erkennen ließ. Nun wurde unter V-IV und EV jeweils bei etwa 1/4 der Versuche eine Synchronisationstendenz des kortikalen Spontan-EEG beobachtet; des weiteren fiel gelegentlich eine mesenzephal Spindelbildung auf. Solche geringen Abweichungen kortikaler und subkortikaler Aktivitäten können situativ zustandekommen oder eine trendmäßige Änderung der retikulären Erregbarkeit bedeuten, ohne die Annahme einer wenigstens fakultativen Sedation ausreichend zu belegen.

Die muskuläre Relaxierung durch V-IV, DV und EV in jeweils 30-40 % der Fälle ist ebenfalls kein Beweis dafür, daß die Tiere müde wurden. Nachdem eine Minderung der Vigilanz ausgeschlossen ist, liegt es nahe, die offensichtlich häufige Be-

einflussung des EMG als Folge - und/oder als Mitursache - einer Tranquillisierung anzusehen. Die Fraktion Vpt₂ reduzierte ebenfalls den Muskeltonus (88). Den betreffenden Wirkungsmechanismus kennt man nicht.

In der Pharmakologie hat der Begriff "Sedation", wie oben vermerkt, meistens einen anderen Sinn als in der Neurophysiologie. So wird besonders eine Abnahme der motorischen Aktivität gewöhnlich einem "sedativen" Effekt der gegebenen Substanz gleichgesetzt. Nach dieser Definition galten verschiedene Zubereitungen aus Radix Valerianae (88,109) sowie das Präparat TK Val (29,88) als sedierend. Es ist aber kaum zu bestreiten, daß beispielsweise auch eine Tranquillisierung ohne Müdigkeit die allgemeine Motilität herabsetzen kann. Zur Tranquillisierung tragen nach heutiger Kenntnis inhibitorische Einflüsse auf Efferenzen des Mandelkerns wesentlich bei (49,53,73). Demgegenüber lassen Hemmungen efferenter Projektionen des Hippocampus eine gesteigerte Motilität erwarten (65,82,108,116,126). Die limbischen Wirkungen von V-IV und EV erklären also keineswegs eine verringerte Bewegungsaktivität; demgegenüber könnte die durch DV herbeigeführte Abnahme efferenter Aktivitäten des Mandelkerns sich auf den Muskeltonus auswirken. Da im übrigen eine "echte" (retikulär vermittelte) "Sedierung", wie sie etwa unter Barbituraten eintritt (49), durch die hier diskutierten Valeriana-Inhaltsstoffe nicht verursacht wird, bleibt vorerst keine Möglichkeit, den an der Motorik orientierten Sedationsbegriff der Pharmakologie neurophysiologische Daten zuzuordnen.

Unabhängig von den Motilitätsmessungen hat man nach Gabe hoher Dosen von TK Val (28,118) und einer Fraktion aus Radix Valerianae (88) eine Verlängerung der alkohol- und hexobarbitalbedingten Schlaf- bzw. Narkosezeiten als sedativen Einfluß interpretiert. Hier stehen schwer überschaubare Kombinationseffekte und zum Teil auch Dosisprobleme zur Debatte. Wir halten uns an die in dieser Arbeit getroffene Feststellung, daß das retikuläre Aktivierungssystem auf relevante Dosen von V-IV, DV und EV nicht anspricht. Anhangsweise ist die tierexperimentell erwiesene Sedation durch Terpene zu erwähnen (55). Der Terpengehalt üblicher Valeriana-Extrakte (123) liegt jedoch bei

weitem unter jener Dosis, die zur Schwellenerhöhung der EEG-Weckreaktion verabreicht werden mußte (55).

Zur Beantwortung der Frage, ob Baldrianstoffe sedieren, tragen des weiteren psychometrische Daten bei. Messungen der Flimmerlichtverschmelzungsfrequenz, der einfachen und Wahlreaktionszeiten, der Leistungen bei Rechentests sowie der motorischen Koordination unter Valtratum, TK Val und Baldrian-Dispert zeigten keine Einbußen, sondern belegten eher eine Verbesserung sensorischer und mentaler Funktionen (15,17,75). Die aufgezählten Befunde schließen insgesamt eine hypnotische (schlaferzwingende) Wirkung aus und widersprechen zugleich einer Einschränkung der Verkehrstüchtigkeit.

4.2 Limbische und neokortikale Angriffsorte von V-IV, DV und EV. Topisierung der Effekte anhand von Reaktionspotentialen

Die stärksten pharmakologischen Effekte, die bei den vorliegenden Untersuchungen überhaupt beobachtet wurden, waren die durch DV herbeigeführten, signifikanten Hemmungen der efferenten Projektionen des Mandelkerns zum Hippocampus und zum Hypothalamus. Nicht signifikant hemmende Einflüsse der Substanz auf die amygdalofugalen Verbindungen zum Nucl. caudatus, zur Formatio reticularis und zum Cortex kamen hinzu. Im Gegensatz zu DV vergrößerten V-IV und EV die durch Mandelkernreizung ausgelöste hippokampale Antwort; in dieser Beziehung glichen sich die Wirkungsprofile des Valepotriats und des Extraktes. Die Amplitudenzunahme der genannten Antwort blieb allerdings nach Zufuhr der geringeren Dosis von V-IV (5 mg/kg; n = 19) unter der Signifikanzgrenze. Da der Valtratum-Anteil im Extrakt vernachlässigt werden kann, muß man für den Einfluß des Extraktes auf die intralimbische Reizantwort Substanzen verantwortlich machen, die noch nicht definiert sind. Ähnlichkeiten zwischen V-IV und EV bestanden ferner in der Aktivierung sonstiger amygdalofugaler Projektionen und in der Hemmung hippokampaler Projektionen. Es handelte sich hier - im Gegensatz zu signifikanten Vergrößerung des erstgenannten Reaktionspotentials bei drei Kollektiven (Tabellen 3 und 4) - um Befunde mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit über 5 %.

Zur Lokalisation subkortikaler Effekte von Medikamenten eignen

sich die Amplitudenänderungen der Antworten auf zentrale Reize in besonderem Maße. Das gilt zumindest für Ableitungen bei schwelennahen Reizintensitäten. Theoretisch läßt sich zunächst nicht entscheiden, ob die Erregbarkeit des gereizten Areals oder der Ableite- und Relaisstrukturen den größten Einfluß auf die Amplituden nehmen. Quantitative Vorstellungen von diesen Amplitudenabhängigkeiten sind jedoch erforderlich, wenn pharmakologische Wirkungen auf Kerngebiete bezogen werden sollen. Nun haben die Wirkungsspektren vieler Substanzen und mehrere Faktorenanalysen gezeigt, daß die Amplituden von Antworten aus Projektionen gleichen Ursprungs meist gleichsinnig variieren, sofern es sich um Reaktionspotentiale mit Latenzen unter 8 - 11 msec handelt (47,48,49,52,53,55,56,59,73,117).

Ein gleichsinniges Verhalten der Amplituden solcher Antworten, die sich afferenten Verbindungen einzelner Areale zuordnen, wurde nur ausnahmsweise beobachtet, am ehesten dann, wenn die Latenzzeiten der betreffenden Antwortpotentiale mehr als 8 - 11 msec betrugen (48,59). So kann für Antworten mit Latenzen bis 8 und evtl. 11 msec eine vorwiegende Amplitudendetermination durch die Erregbarkeit neuronaler Elemente des Reizortes gefolgert werden. Pharmaka verändern demnach die Schwellen zentral ausgelöster Reizantworten solcher Latenz in erster Linie durch Einflußnahme auf die gereizten Strukturen. Dafür sprechen auch die weitgehend systematischen, nämlich kovariierenden Amplitudenänderungen der Efferenzen des Mandelkerns nach Gabe von DV, die demnach auf eine Dämpfung amygdaloider Aktivitäten hinweisen. Durch V-IV und EV wurden demgegenüber Aktivitäten des Mandelkerns gering gesteigert und solche des Ammonshorns ebenso schwach gehemmt.

Die erhebliche und regelhafte Amplitudenabnahme bzw. -zunahme des amygdalo-hippokampalen Antwortpotentials unter DV bzw. unter V-IV und EV ist durch die bisherigen Ausführungen aber noch nicht genügend erklärt. Über die Größe dieser Antwort, deren Latenz zwischen 12 und 25 msec variiert (49,52,53,62,73,78), entscheiden auch Wirkungen auf Relaisstrukturen sowie auf den Ableiteort (49,53,59). Relaisgebiet ist nicht das Septum, sondern die Area entorhinalis (78). Demnach kommen - sicher nicht weniger als der Mandelkern - die Area entorhinalis und Teile

des Hippocampus als Angriffsorte von DV, der höheren Dosis von V-IV und beider Dosen von EV in Betracht. Ein Unterschied zwischen V-IV und EV resultierte hinsichtlich der striatalen Verbindung zum Nucl. amygdalae, deren Antwortpotential mit seiner zweiten Komponente (Latenz 7-13 msec) nur auf V-IV reagierte; lokalisatorisch weist dieser Befund eher auf den Mandelkern als auf den Nucl. caudatus hin.

Bei den akustischen Reizungen zeigte die primäre kortikale Negativität nach Verabreichung von V-IV und DV jeweils eine signifikante Amplitudensteigerung, während sie durch EV nicht verändert wurde. Die Vergrößerung der Rinden-Antwort läßt sich nach Verabreichung von V-IV und DV höchstens teilweise auf den spezifischen Thalamus beziehen, weil die evozierten Potentiale des CGM bei den Tieren, die V-IV erhalten hatten, nur einen inkonstanten Amplitudenzuwachs boten, und weil unter DV zwar eine Aktivierung der thalamischen Erregbarkeitszyklen eintrat, die Einzelantwort des CGM jedoch unbeeinflusst blieb. Folglich ist es dann wohl berechtigt, kortikale Effekte der beiden Valepotriate zu postulieren. Subkortikal modifizierte V-IV noch die Antwortpotentiale des Mandelkerns und DV jene des Hippocampus. Angesichts der Selektivität dieser Einflüsse können die genannten Ableitegebiete als wahrscheinliche pharmakologische Angriffsorte gelten.

Die akustisch hervorgerufenen Antworten des Neocortex und der limbischen Areale machten Wirkungsähnlichkeiten zwischen DV und V-IV (Cortex) sowie Wirkungsunterschiede zwischen V-IV und dem Extrakt aus Radix Valerianae sichtbar (limbische Kerngebiete).

Abb. 16 stellt zur Erleichterung der Übersicht über die erhaltenen Resultate noch einmal jene Befunde, die signifikant waren, schematisch dar.

4.3. Vergleichend-pharmakologische Einordnung der Effekte von Substanzen aus Radix Valerianae

Einige Gruppen von Psychopharmaka haben bestimmte Effekte auf bestimmte Reaktionspotentiale als gemeinsames Merkmal. Untersucht man nun eine primär noch nicht eingeordnete neurotrope Substanz, so besteht zumindest die Möglichkeit, daß sich

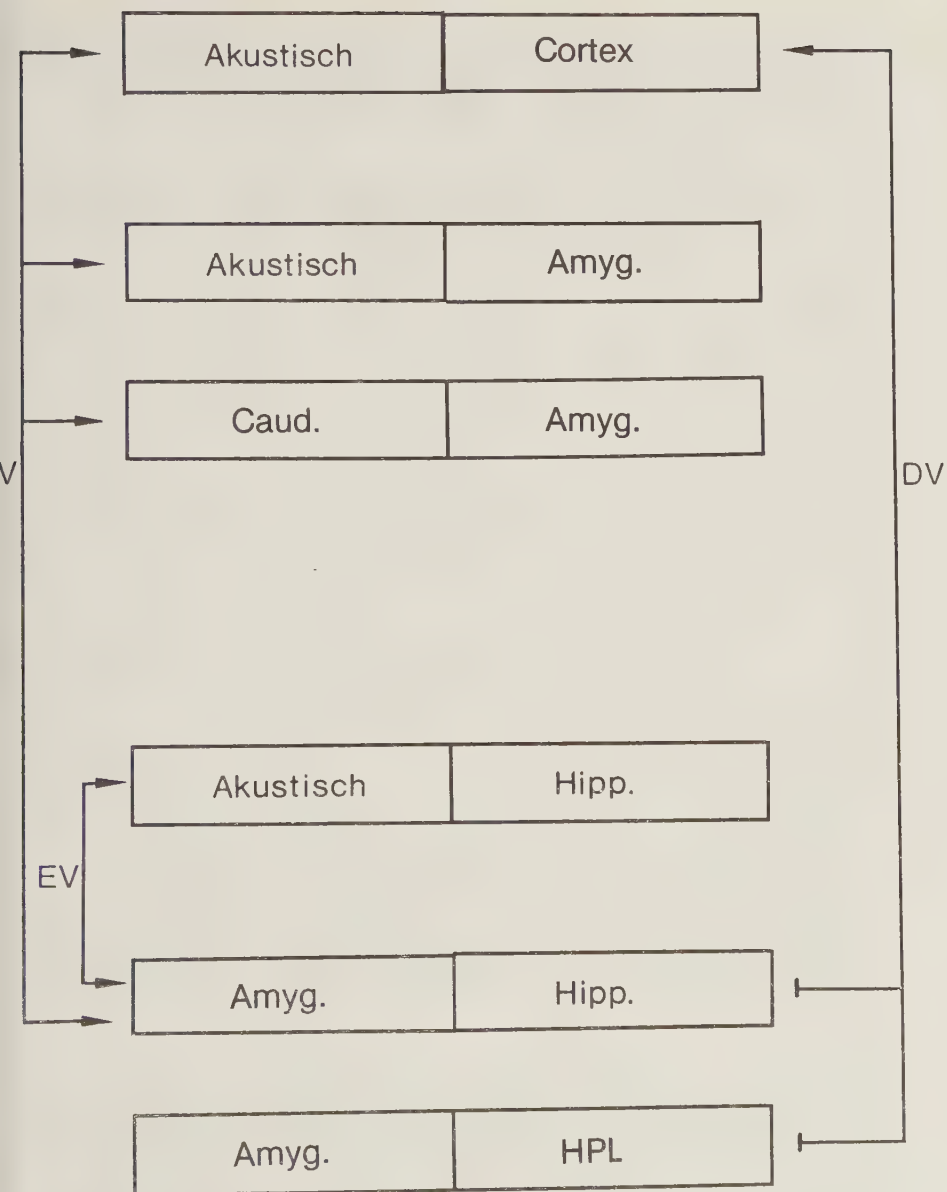
ReizungAbleitung

Abbildung 16: Schematische Darstellung signifikanter Effekte von Valerianum-Isovalerianum (V-IV), Didrovalerianum (DV) und Extractum Valerianae (EV) auf zentral und akustisch ausgelöste Reaktionspotentiale. Die Pfeile zeigen aktivierende, die Querbalken hemmende Wirkungen an. Methodische Einzelheiten im Text. Abkürzungen für die Hirngebiete wie in Tab. 2.

aus dem Vergleich der beobachteten Wirkungen mit denen bekannter Medikamentengruppen vorläufige Schlußfolgerungen in Richtung auf zu erwartende Einflüsse auf das Gehirn beim Menschen wie auch beim Tier ergeben.

4.3.1 Veränderungen der hippokampalen Antwort auf Mandelkernreizung durch Tranquilizer und Thymoleptika

Diese neuropharmakologisch oft untersuchte Antwort, deren Latenzzeit zwar variiert, aber immer lang ist (12-25 msec) wurde durch chemisch bzw. klinisch definierte Gruppen psychotroper Substanzen überwiegend in typischer Weise beeinflusst (Tab. 7). Das gilt für die erste, große Antwortkomponente (Abbildungen 9, 10 und 11). Benzodiazepine wie Nitrazepam, Diazepam, Chlordiazepoxyd, Medazepam und Knoll 562 verminderten die Amplitude (43,46,49,53,62,73,79,80). Den gleichen Effekt hatte Meprobramat, allerdings nur bei hoher Dosierung (61). Ein Magnesiumsalz, das wie die erwähnten Pharmaka beim Menschen tranquillisierend wirkt, führte tierexperimentell ebenfalls zu Amplitudenverlusten des intralimbischen Reaktionspotentials (50,70). Umgekehrte Einflüsse zeigten bei mehreren Tierspezies trizyklische Thymoleptika und andere Antidepressiva, beispielsweise Imipramin, Clomipramin und Maprotilin (51,52,63,90,95). Eine Publikation, nach der Amitriptylin die hippokampale Antwort auf Mandelkernreizung unverändert läßt, darf indessen nicht übergangen werden (62). Substanzen, die man klinisch als Antidepressiva mit tranquillisierender Wirkungskomponente einsetzt, etwa Doxepin und Kawain, hatten eine Amplitudensteigerung zur Folge (2,8). Mit Barbituraten wurden keine einheitlichen Befunde erhoben (62, 117). Als Neuroleptikum verabreichten Jalfre et al. beim Studium der amygdaloiden Projektion zum Hippocampus Chlorpromazin, sie sahen keinen Effekt (62).

Insgesamt fällt auf, daß die hier besprochene Reizantwort vor allem zwischen Tranquilizern und thymoleptischen Medikamenten fast ausnahmslos eine Differenzierung ermöglicht. Wir halten es deshalb für begründet, von DV klinisch eine Tranquillisierung, von V-IV und EV jedoch eine Stimmungsaufhellung zu erwarten.

Substanz	Dosierung und Verabreichung	Antwort des Hippocampus auf Mandelkernreizung Amplitude	p ≤
Imipramin	0,5 - 1,0 mg/kg i.v.	↑	0,010
Clomipramin	0,5 - 1,0 mg/kg i.v.	↑	0,005
Maprotilin	3,0 mg/kg i.v.	↑	0,025
Doxepin	2,0 mg/kg i.p.	↑	0,031
D,L-Kawain	50 mg/kg i.p.	↑	0,031
Nitrazepam	3,0 mg/kg i.v.	↓	0,05
Diazepam	1,0 mg/kg i.m.	↓	
Chlordiazepoxyd	5,0 mg/kg i.p.	↓	
Knoll 562	5,0 mg/kg i.p. 20,0 mg/kg i.p.	↓ ↓	0,03 0,01
Magnesium-Aspartat-Hydrobromid	117 mg/kg oral (entr. 10 mg/Kg/kg)	↓	0,03

Tabelle 7:

Pharmakologische Reaktionen einer intralimbischen Reizantwort bei frei beweglichen Katzen mit chronisch implantierten Elektroden (Doxepin, D,L-Kawain, Diazepam, Chlordiazepoxyd, Knoll 562, Magnesium-Aspartat-Hydrobromid) bzw. bei encéphale isolé-Katzen (Imipramin, Clomipramin und Maprotilin). Die betreffenden Mitteilungen der Literatur sind im Text angegeben.

Das Versuchsprodukt Knoll 562 besitzt die chemische Kurzbezeichnung 8-Chlor-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin-2-on.

4.3.2 Veränderungen sensorisch ausgelöster kortikaler Primärantworten durch Tranquilizer und Neuroleptika

Die Primärantworten der Hirnrinde auf sensorische Reize leisten zur elektrophysiologischen Kennzeichnung klinisch profilierter Psychopharmaka ebenfalls einen Beitrag; sie scheinen jedoch in dieser Hinsicht nicht so verlässlich zu sein wie das eben erörterte intralimbische Reaktionspotential. Auswertbar sind im allgemeinen die initiale positive Bewegung, die sich bei akustischer Stimulation aus zwei Komponenten zusammensetzt, und die darauf folgende, breite negative Welle. In dieser Diskussion mögen stark sedierende und erregende Substanzen, etwa die Barbiturate, die Inhalationsnarkotika sowie Amphetamin, Atropin, Coffein, Eserin, Dopa und LSD außer Acht bleiben (45); die mit der Dosis wechselnden Barbiturateffekte und die von motorischen Aktivierungen mitbestimmten Einflüsse der Stimulationen sind von Holm et al. referiert worden (34). Im Hinblick auf V-IV, DV und EV interessieren vorzugsweise die Tranquilizer, ferner die Neuro- und Thymoleptika.

Sehr einheitlich ist die Beurteilung der Reaktionen kortikaler Primärantworten auf Benzodiazepine (22,36,44,54,71,73,99,119). Die positive Bewegung erwies sich zwar als relativ resistent (99), zeigte aber bei mehreren Versuchsreihen dennoch eine Amplitudenabnahme (22,44,99,119). Eine ausgeprägtere Amplitudenminderung resultierte stets für die negative Welle und erst recht für alle postprimären und sekundären Antworten (22,36,44,54,73,99,119). Zu diesen Befunden stehen die Einflüsse neuroleptischer Medikamente in diametralem Gegensatz. Substanzen wie Chlorpromazin, Perphenazin und Haloperidol vergrößerten nämlich die positiven (14,36,44,45) und in der Mehrzahl auch die negativen Komponenten kortikaler Primärantworten (14,44), außerdem postprimäre Wellen (14). Die Angaben über Wirkungen trizyklischer Thymoleptika auf Reizantworten der Rinde stimmen nur wenig überein (44,45,76,90); ob es sich hier in erster Linie um Unterschiede zwischen den Pharmaka oder mehr um methodische Differenzen handelt, können wir nicht entscheiden. Bei einer Untersuchung der Abteilung für Pathophysiologie der I. Med. Klinik Mannheim vergrößerte das Thymoleptikum Doxepin signifikant die negative Welle der Primärantwort (8). Die Amplitudensteigerungen

der ersten Negativität durch V-IV und DV läuft dem Effekt der Benzodiazepine zuwider; sie deckt sich dagegen mit dem der Neuroleptika. Natürlich reicht eine solche partielle elektro-physiologische Ähnlichkeit zur Annahme einer neuroleptischen Wirkungskomponente nicht aus. Man kann auch die bereits unterstellte thymoleptische Eigenschaft von V-IV zu der gefundenen kortikalen Reaktion in Beziehung setzen.

4.4 Klinische Aspekte experimentell gesicherter Wirkungen einzelner Valeriana-Inhaltsstoffe und von Extractum Valerianae

Von tierexperimentellen Befunden auf Wirkungen beim Menschen zu schließen, ist natürlich problematisch, aber deswegen noch nicht unberechtigt. Denn trotz aller Divergenzen der Evolution sind strukturelle und funktionelle Ähnlichkeiten etwa zwischen den Gehirnen vieler Tiere und dem des Menschen offensichtlich (103). Die größere Komplexität und die Differenzierung zumindest jener menschlichen Hirnleistungen, die seelisch-geistige Abläufe bedingen, schließt nicht aus, daß die Basisvorgänge zum Beispiel der Wahrnehmung, des Gestimmtseins, des Antriebs und des Gedächtnisses sich "psychologisch" vergleichen lassen und neuropsychologisch die Integrität homologer Hirnstrukturen voraussetzen (94). Freilich kann man die seelischen Phänomene direkt nur an sich selbst feststellen und ist bezüglich der Tiere auf Analogieschlüsse aus Verhaltensbeobachtungen angewiesen (94).

Zu den in dieser Arbeit experimentell gesicherten Wirkungen von Valeriana-Inhaltsstoffen und des Baldrianextrakts zählen die Amplitudenzunahme der akustisch ausgelösten Antworten des Neocortex (V-IV und DV) sowie des Mandelkerns (V-IV) und des Hippocampus (EV). Soweit es um das kortikale Reaktionspotential geht, hat die im vorangehenden Abschnitt vorgenommene Bezugnahme auf die Wirkung der Neuroleptika bereits einen klinischen Hinweis gegeben. Aus der auf den Cortex bezogenen Verhaltensphysiologie darüber hinausgehende Folgerungen in Richtung auf zu erwartende klinische Effekte der Valepotriate zu ziehen, wäre zu spekulativ. Wohl aber bieten die heutigen Kenntnisse über den Mandelkern die Möglichkeit, zur wahrscheinlichen klinischen Re-

levanz der Hemmungen bzw. der Aktivierungen amygdalofugaler Projektionen durch DV bzw. durch V-IV und EV Stellung zu nehmen. Dabei soll einer Zentrenlehre alten Stils nicht das Wort geredet werden. Zerebrale Funktionen sind flexibel an Erregungskreise gebunden und vertikal organisiert; zumindest die höheren Hirnstrukturen weisen dabei eine weitgehende Polyvalenz und Plastizität auf (10,89). Dennoch gelten manche Hirngebiete mit Recht als funktionelle Schwerpunkte bestimmter Erlebniszüge oder der Motorik. Die betreffenden neurophysiologischen Kenntnisse gründen sich zunächst auf Beobachtungen bei elektrischer Reizung. Der Versuch, auf diese Weise Aufschluß über funktionelle Merkmale eines Kerngebietes zu erhalten, stößt allerdings auf mehrere Schwierigkeiten. Die Reizimpulse lösen synchrone Entladungen zahlreicher Neurone aus und verursachen demnach einen physiologisch nicht vorkommenden Erregungszustand. Die Reizerfolge dürften häufig eher system-spezifisch als orts-spezifisch sein, da manche Funktionssysteme, die sich über viele Areale des Gehirns erstrecken, bevorzugt auf bestimmte Parameter direkter und afferenter Reize ansprechen. In markreichen Gebieten können Faserreizungen überwiegen, durch die entfernte Strukturen aktiviert oder gehemmt werden. Auch bei vorwiegender Zellreizung hat man mit Auswirkungen auf nicht gereizte Strukturen zu rechnen, so daß Erregbarkeitsänderungen im Projektionsfeld des Reizortes das Muster der Reizeffekte mitgestalten. Stimulationen mittlerer und höherer Frequenz rufen nicht selten eine Krampfaktivität hervor; Symptome, die während solcher Entladungen und im Anschluß daran auftreten, sind mindestens teilweise auf eine funktionelle Ausschaltung der krampfenden Gebiete zurückzuführen. Oft wird auch ein Einzelreiz normale Funktionen nicht aktivieren, sondern unterbrechen. Aus diesen Gründen reichen Analysen reizphysiologischer Daten für die Lokalisationsforschung nicht aus; sie müssen durch Befunde ergänzt werden, die bei zerstörenden Krankheitsprozessen und Eingriffen resultieren. Im Idealfall sind die Ausfallserscheinungen typischen Reizwirkungen entgegengesetzt; besteht eine Diskrepanz, so hat man an zusätzlich stimulierende Effekte von Gewebsläsionen zu denken. Hinweise auf Beziehungen umschriebener Areale zu bestimmten Hirnfunktionen ergeben sich ferner aus den bereits erörterten Angriffsorten geläufiger Medikamente.

Der Mandelkern dürfte an der Steuerung emotionaler Abläufe einen entscheidenden Anteil haben. Darauf machten erstmals die sensationellen Abtragungsexperimente von Klüver und Bucy nachdrücklich aufmerksam (67). Allerdings lieferten diese Versuche an Affen noch keine differenzierten lokalisatorischen Aussagen, denn sie bestanden nicht nur in einer Amgdalektomie, sondern zusätzlich in einer Entfernung beider Temporallappen einschließlich des Uncus und großer Abschnitte des Ammonshorns. Die so operierten Tiere entwickelten ein Syndrom komplexer Verhaltensstörungen, das unter anderem durch ein massives Defizit an affektiven Reaktionen gekennzeichnet war (67). Bilaterale Zerstörungen des Nucl. amygdalae reproduzierten nicht das Vollbild des Klüver-Bucy-Syndroms, führten aber zu bleibenden emotionalen Ausfallserscheinungen; die Eingriffe an Tieren verschiedener Spezies bewirkten meistens, daß lebhaftes Äußerungen von Furcht, Wut und Angriffsbereitschaft unterblieben (3,96,97,98,114,124). Befunde, die davon abwichen (7,105), kamen wahrscheinlich durch eine Mitschädigung von Nachbarstrukturen des Mandelkerns zustande (98). Beim Menschen hatten amygdaloide Läsionen ähnliche Folgen wie im Tierversuch; mehrere Autoren erreichten durch stereotaktische Ausschaltungen im Mandelkern bei krankhaft umtriebigen, erethischen Kindern mit aggressiven Tendenzen und bei anderen Patienten eine "besänftigende Wesenskorrektur" (9,20,21,86). Den mitigierenden Wirkungen solcher Operationen standen wiederum bei Tierexperimenten und in der Klinik - vorwiegend umgekehrte Effekte elektrischer Reizungen gegenüber. Geringe Reizintensitäten verursachten im allgemeinen nur eine Steigerung der Vigilanz und Aufmerksamkeit; bei höheren Reizintensitäten traten Erregungszustände, Zeichen von Wut und Furcht und entsprechend aggressive bzw. defensive Verhaltensweisen auf (4,6,35,42,63,74,85,85,98,101,115). Die Bemühungen mancher Untersucher, einzelnen Anteilen des Mandelkernkomplexes bestimmte Funktionen zuzuweisen, führten zu teilweise umstrittenen Befunden und seien hier außer Acht gelassen. Durch die Reizungen wurden auch vegetative Veränderungen sowie orale und andere motorische Aktivitäten ausgelöst (32,35,63,64,68,74,77,98,101,102,115,129). Gloor betont jedoch, daß nach beidseitiger Destruktion des Mandelkerns allen-

falls vorhandene vegetative und motorische Ausfälle (5) rückbildungsfähig sind, während ein Defizit an affektiven Reaktionen auf Dauer bestehen bleibt (38). Demnach scheint der amygdaloide Kernkomplex am ehesten für gefühlsbetonte Abläufe essentiell zu sein. Er ist sicher in Systemen der emotionalen Erfahrung zuzuordnen; das geht aus Beobachtungen am Menschen hervor (42); ob er auch zu den nervösen Substraten des emotionalen Ausdrucks gehört, steht noch dahin. Mehrere Areale - etwa der Nucl. amygdalae -, die zur Gestaltung affektiver Erlebnisse beitragen, sollen zumal durch den hinteren Hypothalamus mit den zugehörigen effektorischen Mechanismen verbunden sein (18). Der Mandelkern beeinflusst hypothalamisch ausgelöste Verhaltensmuster (26, 27, 100). Die auch elektrophysiologisch nachgewiesenen Beziehungen zum Hypothalamus (23, 25, 37, 83) bestehen nicht in starren Aktivierungen oder Hemmungen; es handelt sich vielmehr um weitgehend flexible Modulationen hypothalamischer Aktivitäten (38, 91).

Durch DV wurden mehrere vom Mandelkern ausgehende Projektionen signifikant gehemmt (zwei davon hochsignifikant), während nach Verabreichung von V-IV und EV die amygdaloide Verbindung zum Hippocampus aktivierende Einflüsse erkennen ließ. Mit diesen Befunden läßt sich die Hypothese begründen, daß DV affektive Abläufe wahrscheinlich dämpft, also wie ein Tranquilizer wirkt, V-IV und EV dagegen emotionale Vorgänge intensivieren und damit am ehesten den Thymoleptika ähnlich sind.

Die schillernde Bezeichnung "Äquilans" für die handelsübliche Kombination dreier Valepotriate (TK Val) erscheint nicht falsch, aber auch nicht zufriedenstellend. Im Hinblick auf die Erleichterung intellektueller Funktionen, wie sie für TK Val durch Rechentests bewiesen ist (17, 75), kann man an die Möglichkeit denken, daß positive pharmakologische Einflüsse im emotionalen Bereich, seien sie nun tranquillisierend (DV) oder stimmungsaufhellend (V-IV), geistige Leistungen fördern.

Veterinärmedizinisch könnten die Valepotriate insofern ein Interesse erlangen, als Dämpfungen affektiver Erregungen durch DV und thymoleptische Therapieerfolge durch V-IV denkbar erscheinen. Man könnte beispielsweise versuchen, Schweine vor dem Transport durch Verabreichung von DV zu beruhigen und auf diese Weise dem häufigen akuten Herztod dieser Tiere entgegenzuwirken.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Unter den neurotrophen Medikamenten pflanzlicher Herkunft finden sich vielbenutzte Pharmaka, deren Wirkungsprofil elektrophysiologisch kaum untersucht ist. Dazu zählen unter anderem der Baldrian-Extrakt und einige seiner Inhaltsstoffe. Die vorliegende elektrophysiologische Arbeit beschreibt zerebrale Angriffsorte und Wirkungsqualitäten von Valtratum-Isovaltratum (V-IV), Didrovaltratum (DV) und Extractum Valerianae (EV) bei frei beweglichen Katzen; die erhaltenen Ergebnisse können, soweit ersichtlich, zur Bestätigung und Überprüfung differentialtherapeutischer Medikationen beitragen.

In der Einleitung werden zunächst historische Hinweise zur Verordnung von Valeriana-Zubereitungen gegeben. Einer Beschreibung der Baldrianpflanze folgt ein Abschnitt über die Chemie der inzwischen bekannten Substanzen aus Radix Valerianae. Sodann werden die Begriffe "Sedation" und "Tranquillisierung" klinisch und neurophysiologisch definiert. Der letzte Teil der Einleitung referiert Angaben der Literatur über tierexperimentell, psychometrische und klinisch erfaßte Wirkungen der Baldrianstoffe.

Die Daten stammen aus Versuchen an 79 Katzen mit chronisch implantierten Elektroden. 30 Katzen erhielten 5 (n = 19) oder 20 mg V-IV/kg (n = 11), 20 Tiere ca. 10,5 mg DV/kg (30 mg pro Katze) und 29 Tiere 100 (n = 18) oder 250 mg EV/kg oral. (n = 11). Die Ableitungen erfolgten vor und 90 min nach den Applikationen. Zur Auswertung kamen das Spontan-EEG, Intervallhistogramme des EEG, kortikale EEG-Weckreaktionen, das EMG, des weiteren zentral sowie akustisch ausgelöste, elektronisch summierte Antwortpotentiale und schließlich akustisch ausgelöste Erregbarkeitszyklen. Reiz- und/oder Ableiteorte waren der akustische Cortex, das Corpus geniculatum med. des Thalamus (CGM), der Mandelkern, der Hippocampus, der Nucl. caudatus, der hintere Hypothalamus und die mesenzephalische Formatio reticularis. Die subkortikalen Elektrodenpositionen wurden histologisch überprüft.

Regelmäßige Veränderungen des kortikalen oder subkortikalen EEG fielen in keiner Versuchsreihe auf. Ebenso blieben die Schwellen der Weckreaktionen unter V-IV, DV und EV konstant. Der Muskeltonus nahm allerdings in jeweils 30 bis 40 % der Fälle ab.

Unter den elektrisch ausgelösten Reaktionspotentialen wurde die hippokampale Antwort auf Mandelkernreizung durch die höhere Dosis von V-IV und durch beide Dosen von EV vergrößert ($p = 0,02 - 0,05$; Vorzeichen-Test). Im Gegensatz dazu zeigten die Katzen, denen DV verabreicht worden war, einen erheblichen Amplitudenverlust dieser Reizantwort ($p \leq 0,001$). Unter V-IV und EV traten relativ häufig auch Amplitudensteigerungen weiterer Antworten auf Mandelkernreizung ein; die betreffenden Befunde blieben aber unterhalb der Signifikanzgrenze. Nach Gabe von DV war bei amygdaloider Reizung außer der Antwort des Ammonshorns noch die des hinteren Hypothalamus verkleinert ($p \leq 0,006$); darüber hinaus waren die amygdalofugalen Projektionen zum Neocortex, zum Nucl. caudatus und zur Formatio reticularis im Sinne einer Wirkungstendenz gehemmt. Mehrere Reaktionspotentialen, die vom Hippocampus aus hervorgerufen wurden, boten unter V-IV und EV verminderte Amplituden, während DV auf diese evozierten Potentiale keinen Effekt hatte. Efferente Verbindungen des Nucl. caudatus reagierten in der Mehrzahl weder auf die Valepotriate noch auf EV.

Bei den akustischen Reizungen erfuhr die negative Welle der kortikalen Primärantwort durch beide Dosen von V-IV ($p = 0,02 - 0,03$) und durch DV ($p = 0,046$) eine Amplitudenzunahme. Dem Extrakt fehlte diese Wirkung. Im übrigen zeigten die Ableitungen vom Mandelkern unter V-IV und jene vom Ammonshorn unter EV vergrößerte Antwortpotentialen ($p = 0,04$ bzw. $0,02$). Erregbarkeitszyklen wurden nur vom CGM und nur bei den Versuchen mit DV abgeleitet; dabei resultierte eine Zunahme der Amplitudenquotienten.

Die Diskussion der Ergebnisse stellt zunächst heraus, daß die Erregbarkeit des retikulären Aktivierungssystems nach Applikation der Valepotriate und des Baldrianextraktes nicht herabgesetzt war. Eine Sedation durch diese Pharmaka ist demnach unwahrscheinlich. Anschließend wird versucht, anhand der Amplitudenänderungen von Reaktionspotentialen die Angriffsorte der geprüften Substanzen zu bestimmen. Zu den Angriffsorten von V-IV, DV und EV zählt offenbar in erster Linie der Mandelkern, wobei sich allerdings V-IV und EV aktivierend auswirken, während DV efferente Projektionen dieses Kerngebietes sehr stark hemmt. Auf die Hirnrinde haben den Befunden zufolge nur die beiden Valepo-

triate einen Effekt, nicht jedoch der Extrakt. Bei einer vergleichend pharmakologischen Einordnung der beobachteten Potentialveränderungen wird dargelegt, daß Antidepressiva wie Imipramin, Clomipramin, Maprotilin, Doxepin und Kawain die Amplitude der amygdalo-hippokampalen Reizantwort steigern; also sind V-IV und EV den genannten Medikamenten ähnlich. Dagegen entspricht der hemmende Effekt von DV auf die Projektion des Mandelkerns zum Hippocampus dem der Benzodiazepine. Auf die akustisch ausgelöste kortikale Primärantwort wirken V-IV und DV wie Neuroleptika. Die aus der vergleichenden Pharmakologie bereits mit Vorsicht abzuleitenden klinischen Aspekte der mit V-IV, DV und EV erhobenen elektrophysiologischen Befunde werden abschließend anhand verhaltensphysiologischer Daten noch einmal aufgegriffen. Dabei interessiert besonders die Tatsache, daß der Mandelkernkomplex an der Steuerung emotionaler Abläufe einen entscheidenden Anteil hat. Da eine Aktivierung bzw. Hemmung seiner Efferenzen die Intensität affektiver Reaktionen steigert bzw. vermindert, lassen V-IV und EV klinisch am ehesten thymoleptische Eigenschaften erwarten, während DV tranquillisierenden dürfte.

Summary

There are in common use numerous neurotropic drugs derived from plants, the effects of which have hardly been investigated by means of electrophysiological methods. The extract of valerian and some of its ingredients belong to these drugs. The present electrophysiological investigation deals with cerebral sites of action as well as with the kind of action of Valtratum-Iso-valtratum (V-IV), Didrovaltratum (DV), and Extracum Valerianae (EV) in freely moving cats; the results obtained may contribute to the confirmation and reconsideration of a differentiated therapy.

The introduction begins with a reference to the history of valerian medications. Following this comes a description of the valerian plant and the chemistry of several well known substances which have been found in the plant. The concepts of sedation and tranquilisation are then defined in clinical and neurophysiological terms. Finally, data from the literature regarding the effects of valerian substances as assessed in animal experiments as well as in psychometric and clinical studies are given.

Experiments were conducted in 79 cats with chronically implanted electrodes. 30 cats were orally given 5 (n = 19) or 20 mg V-IV/kg (n = 11), 20 animals 10.5 mg DV/kg (30 mg per cat), and 29 animals 100 (n = 18) or 250 mg EV/kg. Recordings were done both before the application and 90 minutes after. We evaluated the spontaneous EEG, interval histograms of the EEG, cortical EEG arousal reactions, the electromyogram (EMG), averaged evoked responses which were elicited by central and acoustic stimulation and excitability cycles of auditory areas. Stimulation and/or recording were performed at the auditory cortex as well as in the medial geniculate body of the thalamus (MGB), the amygdala, the hippocampus, the caudate nucleus, the posterior hypothalamus, and the mesencephalic reticular formation. The positions of the subcortical electrodes were checked histologically.

Consistant alterations of the cortical or subcortical EEG failed to occur in any of the experimental series. The treshold of the arousal reactions also remained unchanged. However, muscle tone was decreased by the valepotriates and the extract in 30 to 40 % of the cases.

In the studies with application of single elctrical stimuli, the hippocampal response to amygdalar stimulation was increased by the higher dose of V-IV and by both doses of EV ($p \leq 0.02 - 0.05$; Sign-test). In contrast, the cats which had received DV displayed a considerable reduction in the amplitude of this response ($p \leq 0.001$). Following the administration of V-IV and EV, amplitude increments of further responses to amygdalar stimulation were frequently seen without reaching the level of significance. The administration of DV resulted in a diminution of the amplitudes of those evoked potentials which were recorded in the hippocampus as well as in the posterior hypothalamus ($p \leq 0.006$); furthermore, the amygdalar projections to the cortex, the caudate nucleus, and the reticular formation tended to be inhibited. Several responses to hippocampal stimulation were reduced by V-IV and EV, but not influenced by DV. Most of the efferent projections of the caudate nucleus were not altered, either by the valepotriates or the valerian extract.

With acoustic stimulation, there was an amplitude enhancement of the negative wave of the primary cortical response following the application of both doses of V-IV ($p \leq 0.02 - 0.03$); DV showed the same action. The extract, however, was ineffective in this respect. In addition, the evoked potential amplitudes were increased by V-IV in the amygdalar tracings ($p \leq 0.04$) and by EV in the hippocampal tracings ($p \leq 0.02$). Excitability cycles were recorded only from the CGM in the experiments with DV; a rise in the amplitude quotients was found.

In discussing the results, it is first emphasized that the excitability of the reticular activating system was not diminished after the administration of either the valepotriates or the valerian extract. From this finding it can be concluded that the drugs administered did not exert a sedative effect. In the

following section, the sites of action of the drugs are tentatively defined on the basis of the evoked potential amplitude changes. The amygdalar nucleus is one of the sites of action of V-IV, DV, and EV. V-IV and EV activate amygdalar structures, whereas DV strongly inhibits amygdalar efferent projections. Regarding the cortex, the results obtained indicate an effect only of the valepotriates, but not of the extract. The alterations of the evoked potentials observed in this study are compared with those induced by other drugs. The amplitude of the hippocampal response to amygdalar stimulation is known to be increased by antidepressants such as imipramine, clomipramine, maprotiline, doxepine, and kawaïne. In this respect, V-IV and EV are similar to these drugs. In contrast, the inhibition of the projection from the amygdalar nucleus to the hippocampus is an effect which can also be obtained by administration of benzodiazepines. The action of V-IV and DV on the cortical primary response to acoustic stimulation is similar to that of neuroleptic drugs. Thus, some clinical aspects of the electrophysiological changes caused by V-IV, DV, and EV can, with caution, be derived from the comparison of the effects of different groups of drugs. Finally, special interest is focused on the fact that the amygdalar complex is essentially involved in the modulation of emotional processes. As affective reactions are intensified or diminished by an activation or inhibition of the amygdalar efferent projections, V-IV and EV are likely to have thymoleptic properties, whereas DV can be expected to exert a tranquilizing effect.

Herrn Professor Dr. H.-H. Frey möchte ich für die Überlassung des Themas und Herrn Professor Dr. Eggert Holm für die theoretische und praktische Anleitung bei der Durchführung dieser Arbeit herzlichst danken. Außerdem bin ich allen Mitarbeitern der Abteilung für Pathophysiologie der Universität Heidelberg, insbesondere Herrn Behne, im Hinblick auf eine gute und hilfreiche Zusammenarbeit zu großem Dank verpflichtet.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Ackermann-Liebrich, U., Romanens, M., Ritzel, G.: Medikamente - versteckte Drogen ? Praxis 70 (1981), 1131-1136
- 2 Albrecht, H., Lengfelder, E.: Veränderungen des EEG, des Schlaf-Wach-Rhythmus und evozierter Potentiale unter dem Einfluß von Kawa-Pyronen und anderen psychotropen Substanzen. Vergleichende Untersuchungen an Katzen. Med. Diss., Heidelberg/Mannheim 1976
- 3 Allikmets, L.H., Lapin, I.P.: Influence of lesions of the amygdaloid complex on behaviour and on effects of antidepressants in rats. Int. J. Neuropharmacol. 6 (1967), 99-108
- 4 Allikmets, L.H., Vedyayev, F.P.: Neurophysiological analysis of antidepressants acting on responses of limbic system. Fiziol. Zh. (Mosk.) 54 (1968), 145-151; Neuroscience Translations 5 (1968-1969), 543-548
- 5 Bagshaw, M.H., Benzies, S.: Multiple measures of the orienting reaction and their dissociation after amygdalectomy in monkeys. Exp. Neurol. 20 (1968), 175-187
- 6 Bancaud, J., Talairach, J., Morel, P., Bresson, M.: The amygdaloid nucleus: clinical and electrical effects of stimulation in man. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 22 (1967), 281
- 7 Bard, P., Mountcastle, V.B.: Some forebrain mechanisms involved in the expression of rage with special reference to suppression of angry behavior. Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis. 27 (1948), 362-404
- 8 Bardehle, W.: Elektrophysiologische Wirkungsmechanismen einer tranqullisierenden, sedierenden und antidepressiven Substanz (Doxepin). Versuche an Katzen mit chronisch implantierten Elektroden. Med. Diss. Heidelberg/Mannheim 1979
- 9 Le Beau, J.: Psycho-chirurgie et fonctions mentales. Masson, Paris 1954

- 10 Bechtereva, N.P., Kambarova, D.K., Matveev, Y.K.: Functional characteristic of the links of the brain control system for mental and motor functions in man. *Sechenov Physiol. J. USSR* 56 (1970), 1081-1097
- 11 Becker, H., Schrall, R., Hartmann, W.: Calluskulturen von Baldrian-Arten, 1. Mitt. Anlage einer Calluskultur von *Valeriana Wallichii* DC und erste analytische Untersuchungen. *Arch. Pharm. (Weinheim)* 310 (1977), 481-484
- 12 Berlucchi, G.: Mechanismen von Schlafen und Wachen. In: Baust, W. (Hrsg.): *Ermüdung, Schlaf und Traum. Wiss. Verlagsges. Stuttgart* 1970, pp. 145-203
- 13 Boettger, F., Holm, E., Squarr, H.-U., Worlitscheck, M.: Wirkungen thymoleptischer Medikamente auf das limbische System. *Therapiewoche* 20 (1970), 2741
- 14 Borbély, A.A., Hall, R.D.: Effects of pentobarbitone and chlorpromazine on acoustically evoked potentials in the rat. *Neuropharmacology* 9 (1970), 575-586
- 15 von Bracken, H., Weidemann, J.: Der Einfluß von *Radix Valerianae* auf die Flimmer-Verschmelzungsfrequenzen als Ausdruck ihrer psychischen Wirkung. *Arzneim.-Forsch.* 3 (1953), 292-297
- 16 Braun, R., Dittmar, W., Machut, M., Weickmann, S.: Valopatriate mit Epoxidstruktur - beachtliche Alkylantien. *Deutsche Apotheker-Zeitung* 122 (1982), 1109-1113
- 17 Broeren, W.: Zur post-experimentellen Erfassung variierender Reaktionen auf psychotrope Substanzen. *Pharmakopsychiat.* 2 (1969), 34-50
- 18 Brown, J.W.: Physiology and phylogenesis of emotional expression. *Brain Res.* 5 (1967), 1-14
- 19 *Deutsches Arzneibuch*, 7. Ausgabe, 1968, 2. Auflage 1973, S. 535
- 20 Diemath, H.E.: Die Bedeutung stereotaktischer Hirnoperationen für Heilung und Forschung. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* 310 (1965), 107-136

- 21 Diemath, H.E., Nievoll, A.: Stereotaktische Ausschaltungen im Nucleus amygdalae und im gegenseitigen Dorsomedialkern bei erethischen Kindern. *Confin. neurol.* 27 (1966), 172-180
- 22 Dolce, G.: Kemmerer, E.: Neurophysiologische Untersuchungen mit 7-Chlor-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on im Tierexperiment. *Arzneim.-Forsch.* 17 (1967), 1057-1060
- 23 Dreifuss, J.J., Murphy, J.T.: Convergence of impulses upon single hypothalamic neurons. *Brain Res.* 8 (1968), 167-176
- 24 Dziuba, K.: Erfahrungen mit dem Äquilans Valmane in ambulanter Praxis. *Med. Welt* 19 (N.F.) (1968), 1866-1868
- 25 Egger, M.D.: Responses of hypothalamic neurons to electrical stimulation in the amygdala and the hypothalamus. *Electroenceph. clin. Neurophysio.* 23 (1967), 6-15
- 26 Egger, M.D., Flynn, J.F.: Effects of electrical stimulation of the amygdala on hypothalamically elicited attack behavior in cats. *J. Neurophysiol.* 26 (1963), 705-720
- 27 Egger, M.D., Flynn, J.P.: Further studies on the effects of amygdaloid stimulation and ablation on hypothalamically elicited attack behavior in cats. In: Adey, W.R., Tokizane, T. (eds.): *Structure and Function of the Limbic System*. *Progr. Brain Res.*, vol. 27, Elsevier, Amsterdam-London-New York 1967, pp. 165-182
- 28 von Eickstedt, K.-W.: Die Beeinflussung der Alkohol-Wirkung durch Valepotriate. *Arzneim.-Forsch.* 19 (1969), 995-997
- 29 von Eickstedt, K.-W., Rahmann, S.: Psychopharmakologische Wirkungen von Valepotriaten. *Arzneim.-Forsch.* 19 (1969), 316-319
- 30 Eiermann, B., Seym, P.T.A.: Vergleichende Untersuchungen von Radix Valerianae DAB 7 und selbstbereiteter Droge aus Valerianae off. ssp. pratensis. *Dtsch. Apotheker-Zeitg.* 117 (1977), 1204-1205

- 31 Faust, V., Hole, G.: Der gestörte Schlaf (II): Zur Therapie der Schlafstörungen. Z. Allg. Med. 56 (1980), 2437-2459
- 32 Fennegan, F.M., Puiggari, M. J.: Hypothalamic and amygdaloid influence on gastric motility in dogs. J. Neurosurg. 24 (1966), 497-504
- 33 Fink, C.: Analytik, Pharmakokinetik und pharmakologische Wirkung der Valepotriate unter besonderer Berücksichtigung des Valtrats. Diss. Marburg, 1982
- 34 Fischer, B., Holm, E., Kraus, H., Kelleter, R., Bindert, R.: Kortikale und subkortikale Antwortpotentiale der Katze bei Hyperammoniämie. Experimente mit akustischer und optischer Reizung. In: Holm, E. (Hrsg.): Ammoniak und hepatische Enzephalopathie. Fischer, Stuttgart 1975, pp. 149-165
- 35 Gastaut, H., Vigouroux, R., Corriol, J., Badier, M.: Effets de la stimulation électrique (par électrodes à demeure) du complexe amygdalien chez le Chat non narcosé. J. Physiol. (Paris) 43 (1951), 740-746
- 36 Giurgea, C.E., Moyersoons, F.E.: On the pharmacology of cortical evoked potentials. Arch. int. Pharmacodyn. 199 (1972), 67-78
- 37 Gloor, P.: Electrophysiological studies on the connections of the amygdaloid nucleus in the cat. Part II: The electrophysiological properties of the amygdaloid projection system. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 7 (1955), 243-264
- 38 Gloor, P.: Amygdala. In: Field, J., Magoun, H.W., Hall, V.-E. (eds.): Handbook of Physiology, Section 1: Neurophysiology, vol. II. American Physiological Society, Washington, D.C., 1960, pp. 1395-1420
- 39 Graf, E., Bornkessel, B.: Analytische und pharmazeutisch-technologische Versuche mit Baldrian. Dtsch. Apotheker-Zeitg. 118 (1978), 503-508
- 40 Haffner, F.: Die pharmakologische Wertbestimmung des Baldrian. Münch. med. Wschr. 76 (1929), 271 -272

- 41 Hazelhoff, B., de Graaf, J. S., Denee, R., Bos, R.:
The pharmacological activity of extracts and compounds
isolated from Valerina species. *Planta med.* 33 (1978),
279
- 42 Heath, R.G., Monroe, R.R., Mickle, W.A.: Stimulation of the
amygdaloid nucleus in a schizophrenic patient. *Amer. J.*
Psychiat. 111 (1955), 862-863
- 43 Heinemann, H., Hartmann, A., Stock, G., Sturm, V.: Die Wir-
kung von Medazepam auf Schwellen subkortikaler, limbischer
Reizantworten, gemessen an unnarkotisierten, frei beweg-
lichen Katzen. *Arzneim.-Forsch.* 20 (1970), 413-415
- 44 Heiss, W.-D., Hoyer, J., Heilig, P.: Wirkung von Psycho-
pharmaka auf visuell evozierte Potentiale der Katze.
Vision Res. 9 (1969), 507-513
- 45 Herz, A., Fraling, F., Niedner, I., Färber, G.: Pharmacolo-
gically induced alterations of cortical and subcortical
evoked potentials compared with physiological changes during
the awake-sleep-cycle in cats. In: Cobb, W., Morocutti, C.
(eds.): *The Evoked Potentials. Electroencephl. clin. Neuro-*
physiol., suppl. 26. Elsevier, Amsterdam-London-New York
1967, pp. 164-176
- 46 Himwich, H.E., Morillo, A., Steiner, W.G.: Drugs affecting
rhinencephalic structures. *J. Neuropsychiat.* 3, suppl. 1
(1962), 15-26
- 47 Holm, E.: Eine Faktorenanalyse von evoked-potential-
Schwellen nach der Hauptachsenmethode. *Pflügers Arch. ges.*
Physiol. 291 (1966), R 28
- 48 Holm, E.: Schlafmittelwirkungen auf subkortikale Hirnge-
biete. In: Jovanović, U. J. (Hrsg.): *Der Schlaf - Neuro-*
physiologische Aspekte. Barth, München 1969, pp. 163-182
- 49 Holm, E.: Der pharmakologisch induzierte Schlaf. In: Baust,
W. (Hrsg.): *Ermüdung, Schlaf und Traum.* Wiss. Verlagsges.
Stuttgart 1970, pp. 247-308

- 50 Holm, E., Behne, F., Scherer, H.-D., Mantel, J.: Vergleichende neurophysiologische Untersuchungen mit Magnesium-Aspartat-Hydrobromid und Natriumbromid an frei beweglichen Katzen. 2. Hohenheimer Magnesium-Symposium, Sept. 1978, M 33
- 51 Holm, E., Boettger, F., Fischer, B., Squarr, U., Fischer, R.: Changes of subcortical evoked responses and excitability cycles induced by antidepressant drugs. VII. Congr. CINP, 1970, vol. I, 199
- 52 Holm, E., Boettger, F., König, J.W., Reith, H.-J.: Einflüsse von Chlorimipramin auf elektrische Aktivitäten subkortikaler Hirngebiete und sympathischer Nerven. *Arzneim.-Forsch.* 20 (1970), 896-901
- 53 Holm, E., Boettger, F., Reith, H.-J., König, J.W., Fischer, R.: Funktionelle Aspekte und pharmakologische Reaktionen limbischer Hirngebiete. *Therapiewoche* 20 (1970), 1172-1188
- 54 Holm, E., Fischer, B., Kurtz, R., Krämer, W.: Effects of a new benzodiazepine compound (Knoll 562) on auditory cortex and limbic structures of cat. *Studies with evoked responses and excitability cycles. J. Pharmacol. (Paris)* 5 (1974), 43
- 55 Holm, E., Haselberger, J., Reith, H.-J., Fischer, B., Fiene, R.: Elektrophysiologische Analyse der Einflüsse von Terpenen auf das Gehirn der Katze. *Heilkunst* 87 (1974), 1-4
- 56 Holm, E., Kowallik, H., Reinecke, A., v. Henning G.E., Behne, E., Scherer, H.-D.: Vergleiche neurophysiologische Untersuchungen mit Valtratum/Isovaltratum und Extractum Valerianae an Katzen. *Med. Welt* 31 (1980)
- 57 Holm, E., Radziejewski-Buchwald, F., Schick, E., Klinker, J.: Einflüsse von Didrovaltratum auf zerebrale Reaktionspotentiale der Katze. In Vorbereitung
- 58 Holm, E., Striebel, J.-P., Kattermann, R., Schick, E., Staedt, U.: Encephalopathy resulting from portacaval anastomosis in cats. Ammonia, amino acids, and electrical activity. In: Holm, E. (Hrsg.): Aminosäuren- und Ammoniakstoffwechsel bei Leberinsuffizienz. Witzstrock, Baden-Baden-Köln-New York 1982, pp. 58-94

- 59 Holm, E., Schaefer, H.: Eine Faktorenanalyse von Schwellen subkortikaler Reizantworten. *Exp. Brain Res.* 8 (1969), 79-96
- 60 Inouye, H., Ueda, S., Uesato, S., Shingu, T., Thies, P.W.: Die absolute Konfiguration von Valerosidatum und von Didrovaltratum. *Tetrahedron* 30 (1974), 2317-2325
- 61 Jahnke, W.: Über psychische Wirkungen verschiedener Tranquilizer bei gesunden, emotional labilen Personen. *Psychopharmacologia (Berl.)* 8 (1966), 340-374
- 62 Jalfre, M., Monachon, M.A., Haefely, W.: Effects on the amygdalo-hippocampal evoked potential in the cat of four benzodiazepines and some other psychometric drugs. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac.* 270 (1971), 180-191
- 63 Kaada, B.R., Andersen, P., Jansen, J.: Stimulation of the amygdaloid nucleus complex in unanesthetized cats. *Neurology* 4 (1954), 48-64
- 64 Kaada, B.R., Ursin, H.: Further localization of behavioral responses elicited from the amygdala in unanesthetized cats. *Acta physiol. scand.* 42, suppl. 145 (1957), 80-81
- 65 Kim, C., Choi, H., Kim, J.K., Chang, H.K., Park, R.S., Kang, I. Y.: General behavioral activity and its component patterns in hippocampectomized rats. *Brain Res.* 19 (1970), 379-394
- 66 Klich, R.: Verhaltensstörungen im Kindesalter und deren Therapie. *Med. Welt* 26 (1975), 1251-1254
- 67 Klüver, H., Bucy, P.C.: Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* 42 (1939), 979-1000
- 68 Koigegami, H., Fuse, S., Yokoyama, T., Watanabe, T., Watanabe, H.: Contributions to the comparative anatomy of the amygdaloid nuclei of mammals with some experiments of their destruction or stimulation. *Folia psychiat. neurol. jap.* 8 (1955), 336-370

- 69 Kochmann, M., Kunz, H.: Über die Wirkung des Baldrians und eine Methode der Wertbestimmung. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 181 (1936), 421-434
- 70 Krämer, W., Holm, E., Dreyer, S., Meyer, J.G., Behari, J.R., Fischer, B.: Elektrische Aktivitätsänderungen kortikaler und subkortikaler Hirngebiete der Katze unter dem Einfluß von Magnesium-Aspartat-Hydrochlorid. Krankenhausarzt 51 (1978), 516-519
- 71 Lanoir, J., Dolce, G., Chirinos, E.: Études neurophysiologique du Ro 4-5360. C.R. Soc. Biol. Paris 159 (1965) 431-435
- 72 List, P.H., Hörhammer, L.: Valeriana. In: Roth, H.J., Schmid, W. (Hrsg.): Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. 6. Band. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1979, pp. 375-391
- 73 Lucman, D., Wyrwoll, M.: Wirkungen dreier Benzodiazepine auf kortikale und subkortikale Hirngebiete. Elektrophysiologische Versuche an Katzen. Med. Diss., Heidelberg/Mannheim 1973
- 74 MacLean, P.D., Delgado, J.M.R.: Electrical and chemical stimulation of frontotemporal portion of limbic system in the waking animal. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 5 (1953), 91-100
- 75 Mayer, B., Springer, E.: Psychoexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung einer Valepotriatkombination sowie zur kombinierten Wirkung von Valtratum und Alkohol. Arzneim.-Forsch. 24 (1974), 2066-2070
- 76 van Meter, W.G., Owens, H.F., Himwich, H.E.: Effects of Tofranil, an antidepressant drug, on electrical potentials of rabbit brain. Canad. psych. Ass. J. 4 (1959), 113-118
- 77 Monnier, M.: Physiologie des vegetativen Nervensystems. In: Monnier, M. (Hrsg.): Physiologie und Pathophysiologie des vegetativen Nervensystems. 1. Band: Physiologie. Hippokrates, Stuttgart 1963, pp. 52-339

- 78 Morillo, A.: Participation of the pyriform cortex in the conduction of amygdala hippocampal impulses. Fed. Proc. 21 (1962), 346
- 79 Morillo, A.: Effects of benzodiazepines upon amygdala and hippocampus of the cat. Int. J. Neuropharmacol. 1 (1962), 353-359
- 80 Morillo, A., Revzin, A.M., Knauss, T.: Physiological mechanisms of action of chlordiazepoxide in cats. Psychopharmacologia 3 (1962), 386-394
- 81 Moruzzi, G., Magoun, H.W.: Brain stem reticular formation and activation of the EEG. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 1 (1949), 455-473
- 82 Murphy, H.M., Brown, T.S.: Effects of hippocampal lesions on simple and preferential consumatory behavior in the rat. J. comp. Physiol. Psychol. 72 (1970), 404-415
- 83 Murphy, J.T., Dreifuss, J.J., Gloor, P.: Responses of hypothalamic neurons to repetitive amygdaloid stimulation. Brain Res. 8 (1968), 153-166
- 84 Nakao, H.: Brain Stimulation and Learning. Fischer, Jena 1971
- 85 Narabayashi, H.:
Persönliche Mitteilung (1982)
- 86 Narabayashi, H., Uno, M.: Long range results of stereotaxic amygdalotomy for behavior disorders. Confin. neurol. 27 (1966), 168-171
- 87 Petkov, V.: Plants and hypotensive, antiatheromatous and coronardilatating action. Am. J. Chin. Med. 7 (1979), 197-236
- 88 Petkov, V., Manolov, P.: To the pharmacology of iridoids. Agressologie 16 (1975), 25-30
- 89 Pilleri, G.: Zum Problem der zerebralen Lokalisation akuter somatogener Psychosen. Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat. 101 (1968), 173-177

- 90 Plas, R., Naquet, R.: Contribution à l'étude neurophysiologique de l'imipramine. *Compt. Rend. Soc. Biol. (Marseille)* No. 4 (1961), 840-843
- 91 Ploog, D.: Verhaltensforschung und Psychiatrie. In: Gruhle, H.W., Jung, R., Mayer-Gross, W., Müller, M. (Hrsg.): *Psychiatrie der Gegenwart*, Bd. I/1 B. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964, pp. 291-443
- 92 Reimann-Wehrle, B.: Latente hepatische Enzephalopathie, EEG und psychometrische Befunde bei Patienten mit Leberzirrhose. *Med. Diss., Heidelberg/Mannheim* 1981
- 93 Reinoso-Suárez, F.: *Topographischer Hirnatlas der Katze*. Merck, Darmstadt 1961
- 94 Rensch, B.: *Gedächtnis, Begriffsbildung und Planhandlungen bei Tieren*. Parey, Berlin-Hamburg 1973
- 95 Schmitt, H.: Selective action of antidepressant drugs on some rhinencephalic and related structures. *Excerpta Medica Found. Int. Congr., Series No. 122*, Amsterdam 1967, pp. 104-115
- 96 Schreiner, L., Kling, A.: Behavioral changes following rhinencephalic injury in cat. *J. Neurophysiol.* 16 (1953), 643-659
- 97 Schreiner, L., Kling, A.: Rhinencephalon and behavior. *Amer. J. Physiol.* 184 (1956), 486-490
- 98 Shealy, C.N., Peele, T.L.: Studies on amygdaloid nucleus of cat. *J. Neurophysiol.* 20 (1957), 125-139
- 99 Sherwin, I.: Differential action of diazepam on evoked cerebral responses. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 30 (1971), 445-452
- 100 Siegel, A., Flynn, J.P.: Differential effects of electrical stimulation and lesions of the hippocampus and adjacent regions upon attack behavior in cats. *Brain Res.* 7 (1968), 252-267

- 101 Sierra, G., Acuna, C., Otero, J., Dominguez, R.: Simultaneous stimulation of limbic system structures. Brain Res. 47 (1972), 113 - 125
- 102 Smith, G.P., McHugh, P.R.: Gastric secretory response to amygdaloid or hypothalamic stimulation in monkeys. Amer. J. Physiol. 213 (1967), 640-644
- 103 van Sommers, P.: The Biology of Behaviour. Wiley Sons Australasia, Sidney-New York-London-Toronto 1972
- 104 Spassow, N., Gürowa-Postorinow, P.: Tranquilizer auf pflanzlicher Basis. Doppelblindstudie mit einem speziellen Baldrian-extrakt. Ärztl. Praxis 32 (1980), 1526
- 105 Spiegel, E.A., Miller, H.R., Oppenheimer, M.J.: Forebrain and rage reactions. J. Neurophysiol. 3 (1940), 538-548
- 106 Standl, R.: Untersuchungen mit einem aus der Baldrianwurzel gewonnenen Wirkstoff zur Sedierung von Zerebralsklerotikern. Z. Gerontol. 1 (1968), 188-192
- 107 Stephan, E.: Beeinflussung der Verkehrstüchtigkeit durch die Einnahme eines pflanzlichen Sedativums. Therapiewoche 30 (1980), 3662-3668 und 3671-1678
- 108 Strong, P.N., Jackson, W.J.: Effects of hippocampal lesions in rats on three measures of activity. J. comp. Physiol. Psychol. 70 (1970), 60-65
- 109 Szafran, H., Szmál, Z., Sobotka-Wierzbowicz, J. Die Bewertung der Rhizome und Wurzeln von Valeriana officinalis. (Übersetzung aus dem Polnischen). Herba Pol. 18 (1972), 11-17
- 110 Thies, P.W.: Über die Wirkstoffe des Baldrians. 2. Mitteilung. Zur Konstitution der Isovaleriensäureester Valepotriat, Acetoxyvalepotriat und Didrovalepotriat. Tetrahedron 22 (1966), 1163-1170
- 111 Thies, P.W.: Die Konstitution der Velepatriate. 2. Mitteilung über die Wirkstoffe des Baldrians. Tetrahedron 24 (1968), 313-347

- 112 Thies, P.W., Finner, E., Rosskopf, F.: Über die Wirkstoffe des Baldrian-X. Die Konfiguration des Valtratum und anderer Valepotriate. *Tetrahedron* 29 (1973), 3213-3266
- 113 Thies, P.W., Funke, S.: Über die Wirkstoffe des Baldrians. 1. Mitteilung. Nachweis und Isolierung von sedativ wirksamen Isovaleriansäureestern aus Wurzeln und Rhizomen von verschiedenen Valeriana- und Kentranthus-Arten. *Tetrahedron* 22 (1966), 1155-1162
- 114 Ursin, H.: The effect of amygdaloid lesions on flight and defense behavior in cats. *Exp. Neurol.* 11 (1965), 61-79
- 115 Ursin, H., Kaada, B.R.: Functional localization within the amygdaloid complex in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 12 (1960), 1-20
- 116 Vanegas, H., Flynn, J.P.: Inhibition of cortically-elicited movement by electrical stimulation of the hippocampus. *Brain Res.* 11 (1968), 489-506
- 117 Vieth, J.B., Holm, E., Knopp, P.R.: Electrophysiological studies on the action of Mogadon on central nervous structures of the cat. A comparison with pentobarbital. *Arch. int. Pharmacodyn.* 171 (1968), 323-338
- 118 Vogel, G.: Vorhersehbarkeit der Wirkung von Drogenkombinationen - ja oder nein. *Arzneim.-Forsch.* 25 (1975), 1356-1365
- 119 Vuillon-Cacciuttolo, G., Issautier, G.: Études neurophysiologique du Ro 05-4023. *Compt. Rend. Soc. Biol. (Marseille)* 164 (1970), 572-576
- 120 Wagner, H., Jurcic, K.: Über die spasmolytische Wirkung des Baldrians. *J. Med. Plant Res.* 37 (1979), 84-95
- 121 Wagner, H., Jurcic, K., Schaette, R.: Vergleichende Untersuchungen über die sedierende Wirkung von Baldrianextrakten, Valepotriaten und ihren Abbauprodukten. *J. med. Plant Res.* 38 (1980), 358-365

- 122 Wagner, H., Jurcic, K.: In vitro- und in vivo-Metabolismus von ^{14}C -Didrovaltrat. J. Med. Plant Res. 38 (1980), 366-376
- 123 Wagner, H., Schaette, R., Hörhammer, L., Hölzl, J.: Valerian-
portriat- und ätherischer Ölgehalt bei *Valeriana officinalis*
L. s. (1) (I) in Abhängigkeit von verschiedenen exogenen und
endogenen Faktoren. Arzneim.-Forsch. 22 (1972), 1204-1209
- 124 Weiskrantz, L.: Behavioral changes associated with ablation
of the amygdaloid complex in monkeys. J. comp. physiol.
Psychol. 49 (1956), 381-391
- 125 v. Werz, R., Homann, G.: Über die Prüfung von Beruhigungsmitteln am Menschen. Naunyn-Schmiedeberg's-Arch. exp. Path.
Pharm. 193 (1939) 272-280
- 126 Wimer, C.C., Wimer, R.E., Roderick, T.H.: Some behavioral
differences associated with relative size of hippocampus in
the mouse. J. comp. Physiol, Psychol. 76 (1971), 57-65
- 127 Witting, K.: Ein therapeutischer Beitrag zur Behandlung von
Abstinenzerscheinungen bei Alkohol- und Opiatsuchten.
Medizin heute 18 (1969), 49-50
- 128 Wohlfart, R.: Radix Valerianae. Die Geschichte einer alten
Arzneidroge, ihre Wirkstoffen und ihre Bedeutung in der
modernen Therapie. Zschr. f. Allgemeinmed. - Der Landarzt
50 (1974) 797-800
- 129 Wood, C.D., Schottelius, B., Frost, L.L., Baldwin, M.: Loca-
lization within the amygdaloid complex of anesthetized
animals. Neurology (Minneap.) 8 (1958), 477-480

LEBENS LAUF

Am 23. November 1943 wurde ich, Frauke Mayer, geb. Radziejewski-Buchwald, in Bad Polzin geboren. Meine Eltern sind die Ärztin für Allgemeinmedizin Dr. med. Hildegard Radziejewski-Buchwald und der Regierungsdirektor a. D. Dr. jur. Max Radziejewski. 1950 wurde ich in die 14. Grundschule in Berlin-Schöneberg eingeschult und besuchte ab 1954 das humanistische Goethe-Gymnasium in Berlin-Wilmersdorf, wo ich 1964 die Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester 1954 nahm ich an der Freien Universität Berlin das Studium der Humanmedizin auf und setzte es im Sommersemester 1968 mit dem Studium der Veterinärmedizin fort. Im März 1969 legte ich das Vorphysikum, im März 1970 das Physikum, im März 1971 den ersten Teil des Staatsexsamens und im April 1972 den zweiten Teil des Staatsexsamens ab. Im Oktober 1973 bestand ich den dritten Teil des Staatsexsamens mit der Gesamtnote "gut". Am 5. Februar 1974 erhielt ich meine Approbation als Tierärztin. Seit dem 19. März 1974 bin ich als Tierärztin im Öffentlichen Dienst des Landes Berlin beschäftigt. Seit dem 26.8.1983 bin ich mit dem technischen Leiter einer führenden Textilfirma in Berlin, Herrn Günter Mayer, geb. am 19.4.1941 in München, verheiratet. Ich besitze die deutsche Staatsangehörigkeit.

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen